

Universidad Autónoma de Madrid

Facultad de Medicina

Departamento de Medicina



TESIS DOCTORAL

ACTUACIÓN EN PACIENTES CON TRAUMATISMO
CRANEOENCEFÁLICO LEVE Y TRATAMIENTO
ANTIAGREGANTE O ANTICOAGULANTE ORAL EN EL
SERVICIO DE URGENCIAS DE ADULTOS. IMPORTANCIA DE
LA IMPLEMENTACIÓN DE PROTOCOLOS

Roswell Enrique González Rodiles Heredia

Director: Prof. Dr. D. Manuel Quintana Díaz

Co-Director: Dr. D. Alberto M. Borobia

Madrid 2014



Universidad Autónoma de Madrid

Facultad de Medicina

Tesis doctoral

ACTUACIÓN EN PACIENTES CON TRAUMATISMO
CRANEOENCEFÁLICO LEVE Y TRATAMIENTO
ANTIAGREGANTE O ANTICOAGULANTE ORAL EN EL
SERVICIO DE URGENCIAS DE ADULTOS. IMPORTANCIA DE
LA IMPLEMENTACIÓN DE PROTOCOLOS

Roswell Enrique González Rodiles Heredia

Madrid 2014



Don Manuel Quintana Díaz, Profesor Asociado del Departamento de Medicina y
Don Alberto M. Borobia, Colaborador Clínico Docente del Departamento de
Medicina de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid,
directores de la Tesis presentada por **Roswell Enrique González Rodiles
Heredia**

CERTIFICAN

Que **Roswell Enrique González Rodiles Heredia** ha realizado bajo su dirección y tutela el trabajo para optar al grado de Doctor en Medicina titulado: “*Actuación en pacientes con traumatismo craneoencefálico leve y tratamiento antiagregante o anticoagulante oral en el servicio de urgencias de adultos. Importancia de la implementación de protocolos*”, cumpliendo todos los requisitos necesarios para su presentación como Tesis Doctoral.

Madrid 2014

Dr. Manuel Quintana Díaz Dr. Alberto M. Borobia

“... sin patria, pero sin amo...”

José Martí

Agradecimientos:

A los directores de este estudio, en especial al Dr. Manuel Quintana Díaz por su continua preocupación y dedicación por este trabajo. Sus consejos y experiencia han sido muy valiosos para desarrollar y llevar a término nuestro estudio.

Al Dr. Alberto Borobia por su paciencia en la revisión y corrección del trabajo y por sus oportunas recomendaciones.

A todos los compañeros de Servicio de Urgencias del Hospital Universitario La Paz, adjuntos y residentes, sin cuya colaboración nuestro trabajo habría sido imposible.

A mi esposa y a mis hijos, que han logrado mantenerme cerca a pesar de la distancia que nos impusieron. A mi madre, que con valentía me ha alentado a seguir adelante.

A España, este hermoso país, y a sus gentes, a donde el destino me ha traído sin pensarlo cuando las autoridades de mi país me impidieron volver, pero también a Cuba, a la que un día aspiro a volver en Libertad.

A nuestros pacientes, el verdadero y fundamental sentido de todo nuestro trabajo.

A todos;

Mi más profundo y sentido agradecimiento

ÍNDICE

ÍNDICE:

1. INTRODUCCIÓN	- 1 -
1.1. Los traumatismos Craneoencefálicos	- 1 -
1.2 Antecedentes del tema. Revisión histórica.	- 3 -
1.3 Los Anticoagulantes orales y los antiagregantes plaquetarios.....	- 5 -
1.4. La reversión de la anticoagulación.....	- 13 -
1.5 Variables relacionadas con riesgo de sangrado tras un TCE	- 17 -
1.6 Papel de la Tomografía Computarizada	- 18 -
1.7. Las guías de actuación y el servicio de urgencias	- 20 -
2. JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	- 22 -
2.1 Justificación.....	- 23 -
2.2 Hipótesis	- 24 -
2.3 Objetivos	- 24 -
3. PACIENTES Y MÉTODOS	- 25 -
3.1 Tipo de estudio.....	- 26 -
3.2 Duración y ámbito del estudio	- 26 -
3.3 Pacientes	- 26 -
3.4 Muestra	- 26 -
3.5 Grupo Control.....	- 27 -
3.6 Criterios de inclusión.....	- 27 -
3.7 Criterios de exclusión	- 27 -
3.8 Protocolo de Actuación.....	- 27 -
3.9 Método	- 28 -
3.9.1 Variables principales.....	- 28 -
3.9.2 Variables Secundarias.....	- 29 -
3.9.3 Fuentes de datos.....	- 34 -

3.9.4 Entrada y gestión informática de los datos	35 -
3.9.5 Limitaciones y posibles sesgos del estudio	35 -
3.9.6 Métodos estadísticos	35 -
3.9.7 Aspectos éticos.....	36 -
4. RESULTADOS.....	38 -
4.1. Resultados descriptivos	39 -
4.1.1 Características epidemiológicas y del TCE.....	40 -
4.1.2 Antecedentes patológicos y factores relacionados con el TAO y TAGP.....	42 -
4.1.3 Tiempo de diagnóstico	44 -
4.1.4 Diagnóstico Tomográfico y manejo de los pacientes	45 -
4.1.5 Seguridad al alta. Hemorragia Intracraneal Tardía.....	49 -
4.2 Análisis univariante.....	49 -
4.2.2 Análisis de incidencia de hemorragia intracraneal tardía.....	51 -
4.3 Análisis Multivariante	53 -
5. DISCUSIÓN	55 -
5.1 Características demográficas y epidemiología.....	56 -
5.2 Mecanismo del Trauma y lesiones asociadas.....	59 -
5.3 Motivos de TAO y TAGP y estimación de la gravedad.....	60 -
5.4 Papel del TC craneal precoz y métodos de reversión del TAO.....	61 -
5.5 El período de observación.....	63 -
5.6 Análisis de posibles factores pronósticos de hemorragia tras TCE	64 -
6. CONCLUSIONES.....	68 -
7. ANEXOS	71 -
8. BIBLIOGRAFÍA	86 -

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: Tiempo de vida media NOACs	- 11 -
Tabla 2: Rango objetivo de INR de acuerdo a la situación clínica.....	- 30 -
Tabla 3: Escala de coma de Glasgow	- 32 -
Tabla 4: Clasificación de Marshal para TC craneal	- 33 -
Tabla 5: Pronóstico de las lesiones según clasificación de Marshal para TC craneal.....	- 33 -
Tabla 6: Características basales de los pacientes en cada grupo	- 40 -
Tabla 7: Hipotensión e hipoxemia en triaje.....	- 41 -
Tabla 8: Duración de la pérdida de consciencia según el observador	- 42 -
Tabla 9: Factores de riesgo cardiovascular y antecedentes médicos	- 43 -
Tabla 10: Estado de la coagulación en ambos grupos	- 43 -
Tabla 11: Recuento de plaquetas en ambos grupos.....	- 44 -
Tabla 13: Tiempo de diagnóstico antes y después de la aplicación del protocolo	- 44 -
Tabla 14: Conclusiones primer TC craneal	- 45 -
Tabla 15: Tipo de tratamiento en ambos grupos	- 46 -
Tabla 16: Peticiones de TC control en ambos grupos	- 46 -
Tabla 17: Conclusiones de TC control en ambos grupos.....	- 47 -
Tabla 18: Conducta definitiva en ambos grupos	- 47 -
Tabla 19: Estancia media en urgencias por grupos	- 48 -
Tabla 20: HIT en ambos grupos.....	- 49 -
Tabla 21: Tiempo de diagnóstico en ambos grupos antes y después de la aplicación del protocolo	- 50 -
Tabla 24: HIT antes y después de la aplicación del protocolo.....	- 51 -

Tabla 25: HIT en relación con el tiempo de observación antes y después de la aplicación del protocolo.....- 52 -

Tabla 26: Variables relacionadas con el tiempo de diagnóstico.....- 53 -

Tabla 27: Variables relacionadas con incidencia de HIT- 53 -

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Evolución de las publicaciones sobre la relación entre el uso de warfarina y los TCE..... - 4 -

Figura 2: Evolución de las publicaciones sobre la relación entre el uso de clopidogrel y los TCE..... - 4 -

Figura 3: Evolución de las publicaciones que abordan el tema de los TCE y la anticoagulación..... - 5 -

Figura 4: Actitud en pacientes con anticoagulación oral y hemorragia.....- 15 -

1. INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Los traumatismos Craneoencefálicos

Los traumatismos craneoencefálicos (TCE) constituyen una de las principales causas de morbilidad y mortalidad por accidentes de diferentes tipos (1) (2). Diversos estudios han demostrado que su asociación con el tratamiento anticoagulante oral (TAO) ó con el tratamiento antiagregante plaquetario (TAGP) presenta una mortalidad cinco veces superior que en pacientes no anticoagulados o antiagregados con igual tipo de lesión (3) (4;5)

Muchos han sido los conceptos que intentan definir el concepto de TCE. Consideramos como TCE, *“cualquier lesión física o deterioro funcional del contenido craneal, secundario a un intercambio brusco de energía mecánica”*, de acuerdo con la definición extraída de un estudio prospectivo realizado en San Diego, California (6). Esta definición incluye causas externas que pudiesen provocar conmoción, contusión, hemorragia o laceración del cerebro, cerebelo, y tallo encefálico hasta el nivel de la primera vértebra cervical.

De acuerdo a las estadísticas disponibles en Estados Unidos, hasta 1,7 millones de personas sufrirán algún tipo de TCE en el período de un año, de los cuales el 80% serán atendidos y dados de alta de un servicio de urgencia médica (7). En Europa la incidencia varía entre 91-546/100.000 habitantes/año (2;8-12). En España se estima que durante el año 2001, fueron ingresados por esta causa unos 35.000 pacientes, aunque según otros estudios esta cifra podría ser aún mayor, alrededor de 92,000, teniendo en cuenta que el TCE se encuentra en ocasiones como diagnóstico secundario. Las dificultades existentes en nuestro país para conocer la incidencia exacta de TCE hace que la cifra real solo pueda

ser estimada. Esta cifra ha sido enmarcada en el orden de los 200 nuevos casos cada 100,000 habitantes por año (1;13).

Otro aspecto a considerar y no menos importante, es el coste generado por la atención a estos pacientes. Según un estudio que evalúa el TCEL en pacientes mayores, el coste por la atención de pacientes con TCE se estima en más de 4 mil millones de dólares al año en Estado Unidos. En cuanto a los TCEL su cifra aparece infradagnosticada por lo que los costes podrían ser aún mayores (14)

Para la valoración inicial de la gravedad de los TCE la mayoría de las guías siguen recomendando la utilización de la Escala de Coma de Glasgow (GCS), a pesar de las limitaciones que se le señalan, y de las que posteriormente realizaremos un análisis. Aquellos con TCE leve (TCEL) (Glasgow 14-15 puntos) se realizan casi en la totalidad de los casos desde un servicio de urgencias. En el caso de los TCE graves (Glasgow menor de 9 puntos), la conducta definitiva y el seguimiento se realiza por los neurocirujanos y las unidades de cuidados intensivos (15;16)

Un TCEL queda definido en un paciente con una puntuación de la escala de coma de Glasgow de 14 a 15 puntos en las primeras 6 horas después del trauma (Glasgow inicial), con o sin evidencia de afectación encefálica postraumática global (inconsciencia y amnesia peritraumática) y sin deterioro en las 48 horas subsiguientes. Los pacientes con Glasgow inicial entre 9 y 13 puntos corresponden al TCE moderado (TCEM) y los de Glasgow inicial menor de 9 se clasifican como graves (TCEG). Si revisamos literatura anterior, en la que se evaluaba el punto de corte para definir TCEL de TCEM encontramos que muchas clasificaciones de TCEL incluían la puntuación de 13 en esta categoría, actualmente ya incluida en el TCEM (17)

Aunque gran parte de la actividad investigadora en neurotraumatología va dirigido a los pacientes con TCEG, en las últimas décadas ha ido aumentando el interés de los investigadores por el TCEL(17) . La razón de este interés creciente está basada en que este tipo de traumatismo representa cerca del 80% de todos los TCE, con una incidencia reportada de hasta 300 casos por cada 100,000 habitantes/año. Por otra parte, diversos estudios han señalado el enorme coste social, en conceptos de hospitalización, tratamientos y compensaciones por períodos de incapacidad laboral o secuelas relacionados con esta modalidad de traumatismo (18).

Para el personal sanitario encargado de la atención de estos pacientes la designación de “leve” puede verse asociada, en ocasiones y de forma errónea, como “carente de importancia”, cuando en realidad hasta un 3% de estos pacientes presenta riesgo de muerte debido a complicaciones intracraneales. Este riesgo se triplica en el caso de que el paciente se encuentre bajo TAO o antiagregante.

Con no poca frecuencia la interpretación errónea del riesgo potencial en estos pacientes y la aplicación de protocolos de actuación inadecuados, conlleva a manifestaciones sociales desfavorables en forma de reclamaciones, pérdida de confianza en las instituciones hospitalarias, referencias negativas en medios de comunicación de masas y descrédito hacia el propio personal sanitario (15).

1.2 Antecedentes del tema. Revisión histórica.

En los últimos años se ha observado un interés creciente sobre el tema de las consecuencias del TAO y el TAGP en relación con los eventos hemorrágicos. Mediante el uso de una herramienta de búsqueda (GoPubMed®) hemos introducido términos que pueden ilustrar la evolución de las publicaciones sobre el tema desde la década de los años setenta (Figura 1, 2,3). La warfarina, al parecer por su uso inicial, acumula un mayor

número de publicaciones y de forma global el tema ha ido ocupando más espacio en las publicaciones, desde cerca de cinco artículos en el año 1971, hasta alrededor de treinta en 2012, con un interés relativo creciente de forma sostenida a lo largo de los años.

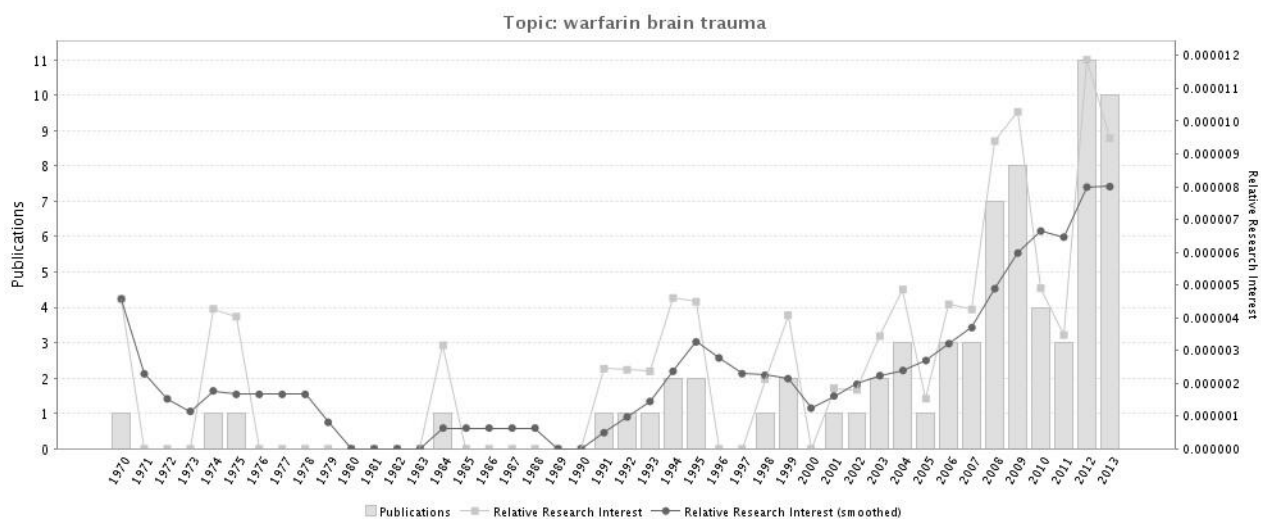


Figura 1: Evolución de las publicaciones sobre la relación entre el uso de warfarina y los TCE

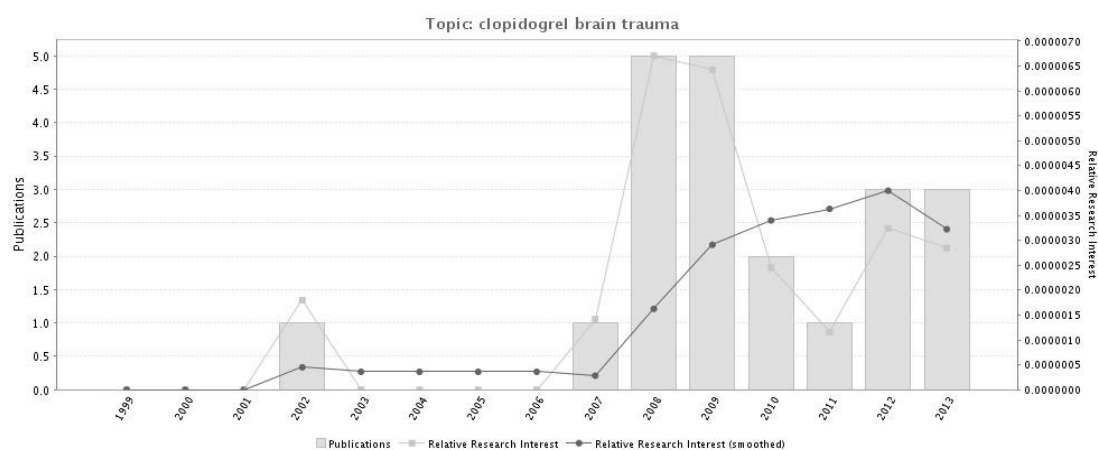


Figura 2: Evolución de las publicaciones sobre la relación entre el uso de clopidogrel y los TCE

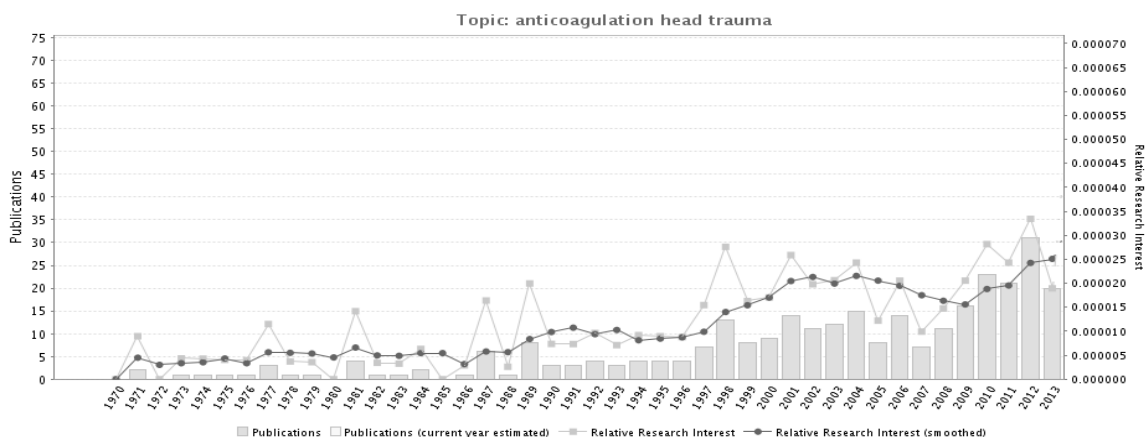


Figura 3: Evolución de las publicaciones que abordan el tema de los TCE y la anticoagulación

El interés cada vez mayor por este tema está directamente relacionado con el envejecimiento de la población con el aumento derivado de las comorbilidades y la complejidad de los tratamientos asociados que traen como consecuencia que el manejo de los traumatismos en estos pacientes esté rodeado de consideraciones particulares.

1.3 Los Anticoagulantes orales y los antiagregantes plaquetarios

En 1921, Roderick describió una enfermedad hemorrágica en el ganado vacuno que ingería pasto con tréboles dulces infectados por un moho, señalando la existencia de una alteración en la coagulación en los animales enfermos que se corregía con la fracción de la protrombina de animales sanos. En 1948 Link, en la Universidad de Wisconsin, estudió esta enfermedad y descubrió el fármaco que se llamó inicialmente dicumarol y luego warfarina (Wisconsin Alumni Research Foundation), que se comercializó en 1954. Más tarde se sintetizaron otras moléculas como el acenocumarol, el fenprocumon y la fenindiona (19).

Terminología

La terminología usada para los anticoagulantes continúa evolucionando en la medida que los nuevos agentes estén disponibles. La siguiente terminología describe los agentes en uso clínico disponibles actualmente:

1. Agente antitrombótico: los agentes antitrombóticos generalmente incluyen tanto agentes antiplaquetarios (por ejemplo, aspirina, clopidogrel), como los anticoagulantes.
2. Anticoagulantes: Anticoagulantes incluyen una variedad de agentes que inhiben una o más etapas en la cascada de coagulación. Sus mecanismos varían, incluyendo la inhibición enzimática directa, la inhibición indirecta mediante la unión a antitrombina, y el antagonismo de los factores dependientes de vitamina K mediante la prevención de su síntesis en el hígado y / o modificación de sus propiedades de unión a calcio. Los agentes disponibles incluyen: heparina no fraccionada, heparinas de bajo peso molecular, fondaparinux, antagonistas de la vitamina K, los inhibidores directos de la trombina, inhibidores del factor Xa directo, y otros agentes en diversas etapas de desarrollo.
3. Nuevos anticoagulantes orales (NOACs): Terminología empleada para referirse a los anticoagulantes orales inhibidores directos de la trombina e inhibidores directos del factor Xa, también llamados anticoagulantes orales directos (inglés; DOACs), inhibidores directos orales (ODIs), y anticoagulantes orales específicos contra dianas (TSOACs) (20)

En España se usa principalmente el acenocumarol y, de manera excepcional la warfarina. Ambos fármacos actúan al mismo nivel, inhibiendo el complejo C de la vitamina K epóxido reductasa (VKORC1) y por tanto, inhibiendo los factores II, VII, IX y X de la coagulación, pero con una vida media muy diferente, entre 31 a 51 horas para la warfarina frente a las 8-11 horas del acenocumarol. Estas diferencias farmacocinéticas hacen que la warfarina sea mucho más lenta en su inicio de acción que el acenocumarol y que, al interrumpir el medicamento, su efecto se prolongue más en el tiempo (21).

La vida media más larga de la warfarina facilita la protección en el caso de pacientes con mala adherencia al tratamiento y, al mismo tiempo, podría explicar la mayor estabilidad en la anticoagulación, traducida en mayores controles de INR (International Normalized Ratio) en rango terapéutico que los que se consiguen con acenocumarol (18). Sin embargo, la vida media más corta del acenocumarol hace que siga siendo de preferencia en muchos ámbitos de actuación por la facilidad para ajustar la dosis y revertir su efecto cuando sea necesario interrumpir el tratamiento(5) .

El INR (inglés) ó RIN (español) ha sido desarrollado para estandarizar los valores de coagulación obtenidos del tiempo de protrombina en cada paciente. Debido a la diversidad de los distintos lotes del tipo de sistema de análisis utilizado, los resultados en segundos para un tiempo de protrombina en un individuo normal pueden sufrir variaciones. A cada lote, el fabricante, le asigna un valor ISI (índice Internacional de Seguridad), que indica como un lote particular de factor tisular es comparado con una muestra normalizada a nivel internacional, cuyo valor generalmente se encuentra en 1,0 y 2,0. El INR se obtiene a través de un cálculo matemático que compara el tiempo de protrombina real del paciente con uno normal (control) cuyo resultado se eleva a una potencia del valor del ISI del sistema de análisis que se esté utilizando (22).

Existen diversos estudios que intentan evaluar la seguridad del uso de acenocumarol frente a warfarina teniendo en cuenta el riesgo de hemorragias y adecuado control asociado con su uso (23). La evidencia disponible del uso del acenocumarol proviene de estudios descriptivos no experimentales comparativos y de estudios de casos y controles (Evidencia grado III). Aunque desde el punto de vista teórico hay argumentos a favor del uso de la warfarina sobre el acenocumarol (24), no está plenamente demostrada su superioridad si se mide como porcentaje de pacientes con INR en rango terapéutico (25). En cambio, sí se constata un número mayor de hemorragias menores con warfarina que con acenocumarol (26).

Con el incremento gradual de la edad y la comorbilidad de la población que se atiende, resulta cada vez mayor el número de pacientes que se benefician del TAO para la profilaxis trombótica en diversos procesos médicos (27) (28). Ya desde 2001 los pacientes sometidos a TAO representaban el 12,19 por cada 1.000 habitantes de la población total en España (29). La principal indicación del TAO es la fibrilación auricular (FA) 47,1%, (30), seguida por las prótesis cardíacas mecánicas (18,6%) y las cardiopatías de origen reumático (12,4%). En pacientes con FA, el TAO disminuye los ictus cardioembólicos hasta en un 65%, y ajustando su dosis a rangos establecidos de INR su beneficio supera claramente al riesgo de hemorragia (31).

Algo similar ocurre con el TAGP, cuya indicación más frecuente se basa en la prevención secundaria en los pacientes con cardiopatía isquémica (32). El control del tratamiento en estos pacientes es un tema con mayor controversia en la actualidad. De forma habitual, el dipiridamol, la aspirina, la ticlopidina u otros de los medicamentos antiagregantes utilizados en las últimas décadas, no requerían de un control analítico. Posteriormente la aparición del clopidogrel fue asociada con un incremento en la eficacia del TAGP si se asociaba con aspirina, reduciendo así el fenómeno de “resistencia a la

aspirina” y “resistencia al clopidogrel”, que en realidad no era más que la incapacidad de los antiplaquetarios para modificar una prueba de función plaquetaria en el laboratorio, actualmente conocida como “resistencia del laboratorio” (33). Actualmente no se recomienda la aplicación de pruebas de laboratorio encaminadas a monitorizar la efectividad del TAGP (34).

Es precisamente en estos dos grupos de pacientes, con TAO o TAGP, donde la asociación de un TCE suele tener especial significado ante la posibilidad incrementada de sufrir una hemorragia intracraneal cuando se compara con los pacientes con TCE sin estos tipos de tratamiento (35) (36). Actualmente se acepta que hay un aumento del 30% de posibilidad de muerte por cada unidad de aumento del INR (37). Un gran número de pacientes habrán sufrido un trauma menor, con caídas desde su propia altura, sin pérdida de conciencia inicial, pero aún así, todos los pacientes con TAO o TAGP deben ser considerados como pacientes de alto riesgo independientemente del mecanismo inicial del trauma (38) y de la misma forma valorar si el traumatismo se ha producido de forma accidental o si por el contrario podría deberse a una causa médica subyacente.

Diversos elementos del diagnóstico, tratamiento y seguimiento en estos pacientes han generado alguna controversia. Aspectos como la rapidez en la reversión de la anticoagulación en los TCEL ó TCEM (39), el método ideal para conseguirlo, y la necesidad o no de un segundo control tomográfico durante el seguimiento, han sido evaluados en diversos estudios sin que sus resultados logren esclarecer cuál sería la conducta apropiada para todos los casos (40).

Los nuevos anticoagulantes

En la actualidad se han incorporado nuevos medicamentos al TAO para la práctica clínica diaria, los denominados nuevos anticoagulantes orales (NOACs) (41).

Los NOACs nos aportan, con un mayor coste, la comodidad de una dosis única, la no necesidad de controles analíticos periódicos ni ajustes de dosis, con un mejor perfil de seguridad (42) pero carentes de antídotos o métodos de reversión, quedando supeditados, en nuestro medio, en caso de imposibilidad de conseguir un INR en rango terapéutico o imposibilidad o dificultad que impida la monitorización adecuada del INR del paciente.

Los NOACs se corresponden con dos grupos fundamentales:

- Los inhibidores directos de la trombina: La trombina tiene un papel central en la coagulación: escinde el fibrinógeno en fibrina; activa otros factores procoagulantes incluidos los factores V, VIII, XI y XIII; y activa las plaquetas (43)
- Inhibidores del Factor Xa: El Factor Xa actúa en el punto de convergencia de las vías de la coagulación intrínseca y extrínseca; que se forma por la escisión proteolítica del factor X por uno de los dos complejos X-asa (diez-ASE), que se componen de otros factores procoagulantes. La inhibición del factor Xa puede impedir la generación de trombina de forma amplificada porque una molécula de factor Xa puede escindir más de 1,000 moléculas de protrombina a trombina (44). Los inhibidores directos del factor Xa se unen a su sitio activo e inhiben su actividad.

La aparición de los nuevos anticoagulantes ha cambiado la forma tradicional que existía para la evaluación del estado de anticoagulación. Definir el grado de anticoagulación en los pacientes con TCE resulta importante, tanto para predecir el curso del episodio de sangrado, como para anticipar si se requerirá alguna intervención terapéutica inmediata.

El estado de anticoagulación dependerá del agente específico, la dosis, el tiempo desde la última dosis, y la función renal en la mayoría de los nuevos agentes y, en menor medida, también la función hepática:

1. Intervalo desde la última dosis: Consideramos que el efecto anticoagulante ha sido resuelto por completo después de que hayan transcurrido cinco vidas medias desde la última dosis. Para los pacientes con función renal normal se pueden considerar los siguientes tiempos de vida media (tabla 1) (45)

Tabla 1: Tiempo de vida media NOACs

Fármaco	Vida Media	Tiempo tras la última dosis para considerar cese de efecto
Dabigatran	12 a 17 horas	2,5 a 3,5
Rivaroxaban	7 a 17 horas,	1,5 a 3,5
Apixaban	5 a 9 horas	1 a 2
Edoxaban	6 a 11 horas	1,3 a 2

2. La función renal y hepática: Las vidas medias de los NOACs dependen del estado de la función renal y hepática de forma específica en cada uno de ellos:
 - Dabigatrán: La excreción es de aproximadamente 80 a 85 por ciento renal.
 - Rivaroxabán: La excreción es aproximadamente el 35 por ciento renal; la insuficiencia hepática grave podría resultar en bio-acumulación.
 - Apixaban: La excreción es aproximadamente el 25 por ciento renal; insuficiencia hepática grave podría resultar en bio-acumulación.
 - Edoxabán: La excreción es aproximadamente el 35 por ciento renal; insuficiencia hepática grave podría resultar en bio-acumulación.

3. Las pruebas de coagulación: Las pruebas de hemostasia rutinarias no se utilizan para medir el estado de anticoagulación con los NOACs. Los tiempos de coagulación prolongados podrían ser útiles para establecer el efecto anticoagulante residual, pero las pruebas de coagulación habituales no pueden ser utilizadas como evidencia de resolución del estado de anticoagulación y descartar así la necesidad de intervenciones agresivas.

Anticoagulantes en desarrollo

En la actualidad se encuentran en desarrollo nuevos grupos de anticoagulantes dirigidos a bloquear otras etapas de la coagulación:

- Inhibidores de la vía del factor tisular: La forma recombinante del inhibidor de la vía del factor tisular (TFPI), el inhibidor fisiológico de la TF / FVIIa (46-48)
- Inhibidor de Factor VIII - TB-402: Es un anticuerpo monoclonal IgG4 humano que inhibe de forma parcial el factor VIII. Tiene como ventaja una larga vida media, aproximadamente tres semanas, por lo que proporciona un efecto anticoagulante prolongado con una sola dosis (49).
- Trombomodulina: Cuando la trombina se une a la trombomodulina en la superficie celular endotelial, se transforma, de una enzima procoagulante, en una enzima anticoagulante por su capacidad para activar la proteína C (50). Tiene una larga vida media plasmática, de dos a tres días después de una inyección subcutánea, de manera que se puede administrar una vez cada cinco a seis días con mantenimiento de la actividad anticoagulante (51), y ha sido aprobado en Japón para el tratamiento de la coagulación intravascular diseminada (CID). En un ensayo de fase II, ha demostrado

ser eficaz para la profilaxis de trombosis venosa después de la cirugía de reemplazo total de cadera (52).

- Inhibidor de Factor IXa: consta de RB006, un aptámero de ARN inyectable que se une e inhibe el factor IXa específicamente, y RB007, el oligonucleótido complementario que neutraliza la actividad anti-IXa cuando sea necesario, es decir, como un antídoto (53;54)

Otros inhibidores para el factor XI y XIIa desarrollados en modelos en ratones (55;56)

1.4. La reversión de la anticoagulación

La hemorragia intracraneal (ICH) es la complicación más grave en aquellos pacientes con TAO o TAGP y su efecto ha de ser revertido de forma urgente. Las opciones de tratamiento para estos pacientes, aunque no están estandarizadas, incluyen vitamina K, plasma fresco, factor VII recombinante y concentrado de complejo protrombínico (70) (71;72).

Los métodos tradicionales de reversión del efecto anticoagulante de los anticoagulantes orales (ACO) que impliquen el uso de la *vitamina K* (5-10 mg iv) y *plasma fresco congelado*, son relativamente lentos e ineficaces (73). Tampoco se considera el uso del *factor VII recombinante* pues, aunque puede revertir el INR, el impacto clínico en la disminución del sangrado no está claro, sugiriéndose que puede ser efectivo en pacientes menores de 70 años con un volumen de sangrado intracerebral menor de 60 ml y si se administra en las primeras 2,30 horas del inicio de los síntomas (74). Actualmente se considera que los concentrados de complejo protrombínico (CCP) constituyen el tratamiento más efectivo para revertir la anticoagulación por TAO de manera urgente (63).

Los CCP son concentrados de origen plasmático que contienen los cuatro factores dependientes de la vitamina K en su síntesis hepática, como son el factor II, el factor VII, el factor IX y el factor X, además, en su contenido están presentes otras dos proteínas de origen hepático que son también dependientes de la vitamina K para su funcionamiento y actúan como anticoagulantes en el proceso de la coagulación, la proteína C (PC) y la proteína S (75) (65).

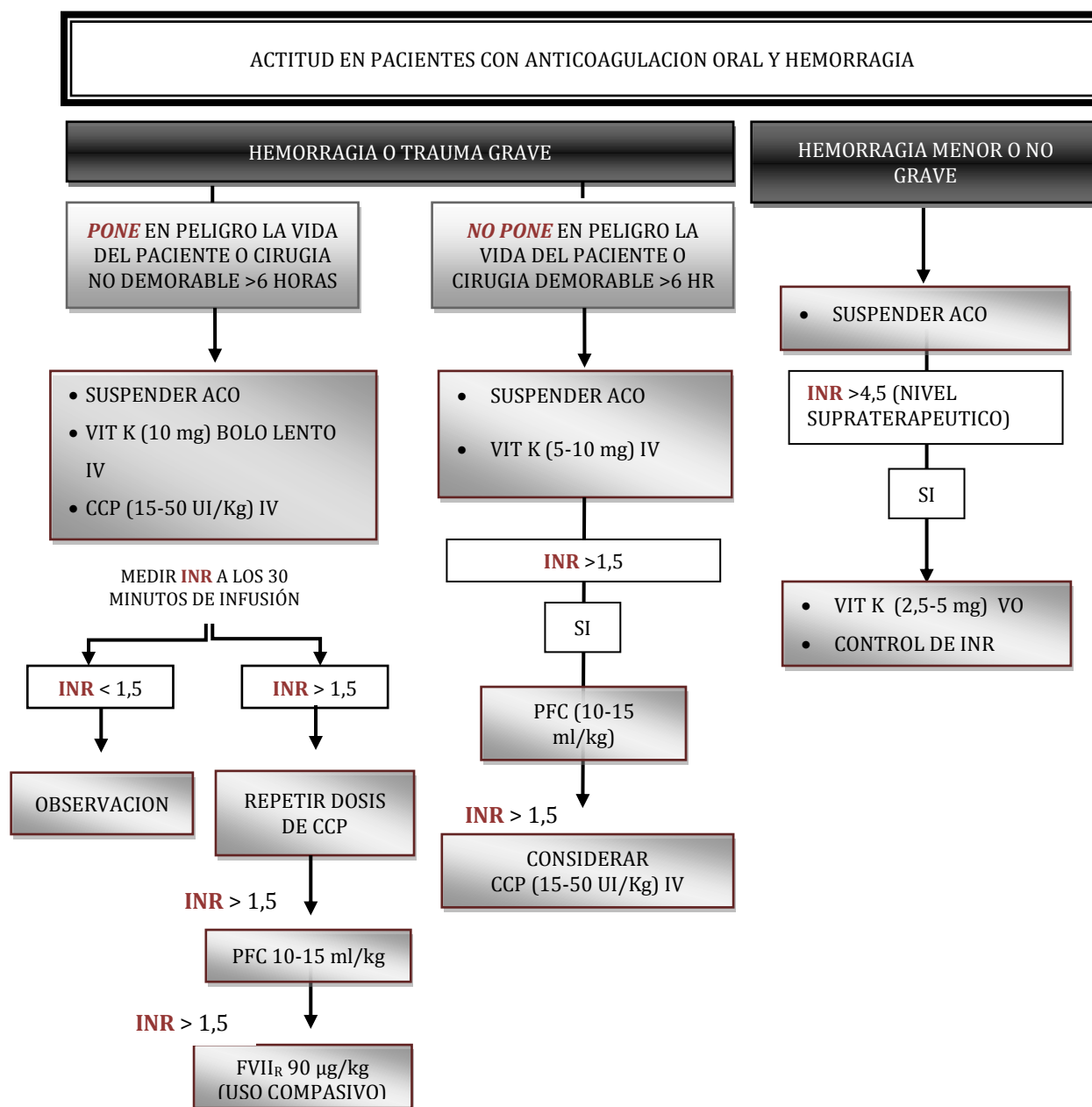
El riesgo de sangrado en pacientes que reciben anticoagulantes aumenta con la cirugía, traumatismos, y se relaciona con exceso de anticoagulación ($\text{INR} \geq 4.5$), aunque las complicaciones pueden ocurrir con INR dentro del rango terapéutico (66, 67).

Cuando debemos decidir el método idóneo para revertir el TAO, sobre todo en situaciones difíciles, desearíamos actuar con criterios consensuados por expertos y suficiente evidencia científica, pero en ocasiones esto no ocurre, siendo ésta una situación con la que, con bastante frecuencia, nos enfrentamos en pacientes anticoagulados que presentan hemorragia cerebral (21).

Cuando se aborda el tema de los traumatismos craneoencefálicos en los pacientes que reciben algún tipo de tratamiento sobre la coagulación, observamos que la mayoría de los estudios que desarrollan un algoritmo de actuación suelen hacer referencia a la conducta a seguir en el caso de los pacientes con tratamiento anticoagulante oral sin mencionar o hacer referencia a la conducta a seguir ante pacientes con tratamiento antiagregante plaquetario.

Los algoritmos de actuación habituales dividen la actuación en dos grupos: en un grupo están los pacientes con hemorragia o traumatismo grave y en el otro los pacientes con hemorragia menor o traumatismo leve.

De forma resumida la actuación habitual puede expresarse en el siguiente algoritmo:



CCP: COMPLEJO PROTROMBINICO

FVII_R: FACTOR VII RECOMBINANTE

ACO: ANTICOAGULACION ORAL

IV: ADMINISTRACION INTRAVENOSA

PFC: PLASMA FRESCO CONGELADO

VO: ADMINISTRACION VIA ORAL

Figura 4: Actitud en pacientes con anticoagulación oral y hemorragia

En el caso de los nuevos anticoagulantes, en la actualidad no existe comercializado ningún antídoto específico o agentes de reversión, análogas a la protamina para la heparina o la vitamina K para el acenocumarol y la warfarina, aunque en la actualidad se encuentran en fase de desarrollo nuevas moléculas capaces de revertir los efectos de los NOACs, como son:

- Antídoto anti-factor Xa: Un agente de reversión de los inhibidores del factor Xa se encuentra en desarrollo. Este agente es una forma catalíticamente inactiva, troncada del factor Xa que no se une a las membranas celulares (78).
- Antídoto para Dabigatrán: Se encuentra en desarrollo un antídoto para etexilato (adabi-Fab, idarucizumab); este agente se compone de fragmentos de anticuerpos humanizados análogos a los utilizados para tratar la toxicidad de la digoxina (79)
- Antídoto para todos los NOACs: Una pequeña molécula antídoto (PER977) ha demostrado unirse directa y específicamente a inhibidores de la trombina, inhibidores del factor Xa, y heparinas (incluyendo heparina BPM), en estudios preliminares para revertir sus propiedades anticoagulantes (80)

A la espera de la llegada de estos antídotos específicos, las estrategias disponibles para revertir el efecto anticoagulante de los agentes NOACs incluyen los siguientes:

1. Eliminación del fármaco de la circulación y / o en el tracto gastrointestinal.
2. Terapias Pro-hemostáticos tales como agentes antifibrinolíticos y desmopresina.

3. Concentrados de complejo protrombínicos (CCP).

En la actualidad no se dispone de resultados de estudios de calidad que evalúen cual estrategia consigue mejores resultados a la hora de conseguir revertir la anticoagulación en los NOACs de una forma rápida y segura, por lo que las recomendaciones disponibles están basadas en la experiencia clínica y datos de series de casos (76;77)

Como señalamos anteriormente, las pruebas de coagulación alteradas pueden indicar que persiste la acción anticoagulante de los NOACs, aunque el resultado normal de estas pruebas no excluiría necesariamente la presencia de niveles clínicamente importantes de estos medicamentos.

Por lo tanto el resultado de estas pruebas, incluidas su variaciones temporales, no informan de manera confiable la reversión de la anticoagulación, por lo que hay que vigilar estrechamente el estado del paciente y sus variaciones clínicas.

1.5 Variables relacionadas con riesgo de sangrado tras un TCE

Desde el punto de vista histórico han sido numerosas las variables que han sido estudiadas a la hora de valorar el riesgo de sangrado tras sufrir un TCE.

La edad del paciente es uno de los factores pronóstico más conocido (57). En el estudio de Mushkadiani (58), la edad, la raza y la educación influían en el pronóstico, pero no el sexo. En el estudio de Butcher y cols. (59), la caída era el mecanismo de lesión que se asociaba a peor evolución, pero cuando se ajustó con la edad dejó de asociarse.

Algunos factores como la edad, el sexo, el mecanismo de lesión, la pérdida de conciencia, la GCS o el valor inicial del INR, evaluadas de forma individual, no parecen tener importancia para discriminar qué pacientes tendrán una lesión intracraneal al ingreso. La valoración inicial de la GCS puede estar influenciada por el tiempo

transcurrido desde el traumatismo, los parámetros hemodinámicos o la presencia de tóxicos o medicación que actúe sobre el nivel de conciencia. Sin embargo, si combinamos esta puntuación con otras variables como pueden ser la edad, las alteraciones pupilares, las lesiones radiológicas, la presencia de hipoxia o la hipotensión arterial, podemos conseguir mejor estimación de la gravedad. (60).

Según diversos estudios, la única forma de definir de forma segura la presencia de una lesión desde sus inicios es la realización de una tomografía computada (TC) craneal precoz y, de hecho, sugieren su realización como *screening* en pacientes de alto riesgo. Este método permitiría la detección del 90% de las lesiones iniciales y facilitaría la reversión precoz de la anticoagulación y por consiguiente disminuiría la morbimortalidad en estos pacientes (61).

El retraso en las decisiones en estos pacientes trae consigo un aumento de la morbimortalidad. La mayoría de estos retrasos ocurren cuando el paciente llega al hospital. Cualquier protocolo encaminado a mejorar esta etapa crítica tendría un impacto favorable sobre la atención y el pronóstico de estos pacientes (62).

1.6 Papel de la Tomografía Computarizada

Desde que en 1972 Sir Godfrey Hounsfield (Premio Nobel de Medicina 1979) publicara su trabajo sobre los primeros estudios tomográficos del cráneo y su contenido, utilizando un prototipo de tomógrafo de uso clínico creado por el mismo, las técnicas de imágenes radiológicas han experimentado un desarrollo vertiginoso hasta nuestros días.

El desarrollo de la neuroimagenología actual, fundamentalmente la Tomografía Computarizada (TC), permite la detección de lesiones intracraneales no evidentes desde el punto de vista clínico, lo que conlleva una enorme significación pronóstica, terapéutica y también médico-legal (63) (64). La capacidad de esta técnica para proporcionar un

diagnóstico precoz, así como la posibilidad de ser usado para estudios de control tras el realizado de forma inicial (65), ha hecho que la conducta en los pacientes con TCE sea abordada desde dos perspectivas fundamentales en los que a estudios tomográficos se refiere. Por una parte estarían aquellos protocolos que contemplan la realización de una TC craneal de control de forma rutinaria (66), lo que sin dudas aumenta el riesgo del paciente por exposición radiológica y aumenta los costes derivados de su atención, y por otro lado están los protocolos que solo contemplan la realización de un segundo estudio tomográfico en caso de que el paciente presente deterioro neurológico durante el período de observación (67). Basados en el protocolo de actuación aprobado en nuestro servicio, en ninguno de nuestros pacientes se realizó la TC de forma rutinaria, los pacientes a quienes se realizó TC craneal de control habían sufrido deterioro del estado neurológico a aparición de algún tipo de focalidad.

Para los hallazgos durante la TC en nuestro estudio hemos utilizado la Clasificación de Marshall, que considera los peores resultados funcionales en el grupo de las lesiones difusas tipo IV o en las lesiones ocupantes de espacio (LOE) mayores de 25cc no evacuadas (Lesión focal VI). Sin embargo una de las limitaciones de esta clasificación consiste en incluir a la hemorragia subaracnoidea traumática (HSAT) en las lesiones difusas tipo II, que constituyen un grupo de buen pronóstico. Actualmente, y desde los trabajos publicados por Kakarieka desde hace ya varios años (68), está demostrado, que la HSAT, además de su alta incidencia, constituye un indicador independiente del pronóstico, asociándose a su presencia un incremento de la mortalidad que duplica la del grupo control (69).

1.7. Las guías de actuación y el servicio de urgencias

El volumen considerable de pacientes con un TCE leve atendidos en hospitales y el margen de error, no cubierto de forma absoluta por ningún protocolo, ha establecido en

muchos centros la práctica de una medicina defensiva, con estrategias más orientadas a evitar la demanda legal que fundamentadas en evidencia científica. Con gran frecuencia el médico que atiende a estos pacientes indica exploraciones neurorradiológicas innecesarias, que sobrecargan los servicios de urgencias y distorsionan su actividad. Los recursos que estos pacientes consumen cuando se aplican políticas excesivamente permisivas con la indicación de TC o de traslado a un centro neuroquirúrgico son considerables y, a menudo, injustificables desde un punto de vista coste-beneficio y de coste-efectividad. (69, 70, 71, 72, 73)

En un estudio multicéntrico titulado *“Influencia del modelo organizativo en los Servicios de Urgencias, sobre la eficacia de la atención de procesos críticos”* realizado por C. Miret y colaboradores en el Hospital de l’Esperit Sant (Barcelona), se expresa una opinión bastante gráfica de sobre el funcionamiento de estos servicios y cito: *“La atención a las urgencias está sometida a una evaluación y crítica continuas, probablemente más que en otras especialidades de la medicina, tanto por parte de sus usuarios como por parte de los médicos que continuarán la asistencia del paciente una vez que este haya salido del servicio de urgencias. Sus profesionales se encuentran, con mucha frecuencia, con la sensación de encontrarse en una especie de aparador donde son observados”* (81).

El servicio de urgencias constituye la puerta de entrada de los pacientes con traumatismo craneoencefálico. El 70% de todos los TCE van a tener una buena recuperación. Gran parte de la atención de estos pacientes con TCEL y TAO ó TAGP se realiza desde el servicio de urgencias, en estrecha colaboración con otros servicios implicados como neurocirugía, medicina intensiva entre otros. Definir y estandarizar los aspectos relativos de su atención permitiría realizar recomendaciones que permitan

elaborar protocolos de actuación que tengan impacto para disminuir la morbimortalidad en estos pacientes.

2. JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2.1 Justificación

A pesar de las múltiples revisiones y publicaciones disponibles sobre este tema, los TCEL en los pacientes con TAO o TAGP continúan despertando gran interés entre la comunidad científica encargada de su atención debido a su alta frecuencia, y el gran costo socio económico que genera (74).

Las estadísticas disponibles demuestran que un número significativo de estos pacientes acuden al nivel hospitalario, y constituyen la urgencia neurotraumatológica más frecuente a nivel mundial, en este nivel de atención (36) y un grupo de ellos presentará lesiones que conduzcan a complicaciones intracraneales que deben ser detectadas de forma precoz (25, 26)

Debido a la ausencia de herramientas predictivas totalmente eficientes, un elevado número de estos pacientes van a ser manejados de forma heterogénea, con retardo en la indicación de los estudios necesarios o con la realización de pruebas costosas de forma rutinaria y la aplicación de medidas terapéuticas en ocasiones insuficientes. Los aspectos relacionados con el manejo adecuado de estos pacientes en el servicio de urgencias se mantienen como un tema polémico, controvertido y heterogéneo en cuanto a la diversidad de criterios reconocidos en la literatura (27, 28).

Cuando un paciente con TCEL y TAO o TAGP acude al servicio de urgencias, va a recibir la asistencia médica por parte de un equipo con variable experiencia clínica en este tema, que rota su presencia en este servicio, no solo de forma diaria, sino también en diferentes horarios, desde residentes de diferentes especialidades y año de residencia, hasta especialistas, adjuntos del servicio, que de forma simultánea se encontrarán valorando a otro tipo de pacientes con diferentes niveles de prioridad.

Mediante este estudio, nos hemos propuesto demostrar la utilidad de la implementación de un protocolo de actuación con vistas a mejorar la calidad de la atención a los pacientes con TCEL y TAO o TAGP

2.2 Hipótesis

La aplicación de un protocolo de actuación para pacientes con TCEL y TAO ó TAGP en el servicio de urgencias permitirá mejorar los estándares de calidad en la atención de estos pacientes y permitirá disminuir los tiempos de espera hasta el diagnóstico, normalizará la petición de estudios y pruebas diagnósticas y permitirá un alta segura desde el propio servicio de urgencias.

2.3 Objetivos

1. Objetivo principal:

Evaluar la utilidad de un protocolo de actuación en pacientes con traumatismo craneoencefálico leve en tratamiento anticoagulante oral o antiagregante plaquetario en un Servicio de Urgencias Hospitalarias de Adultos.

2. Objetivos secundarios:

- Describir las variables implicadas en la aparición de traumatismo craneoencefálico leve
- Evaluar la relación entre el tiempo de diagnóstico, la incidencia de hemorragia intracraneal tardía, el tipo de tratamiento en cada paciente y las diversas variables implicadas en ambos grupos de estudio.
- Analizar los posibles factores pronósticos implicados en el tiempo de diagnóstico y la hemorragia intracraneal tardía en el grupo de estudio.

3.PACIENTES Y MÉTODOS

3.1 Tipo de estudio

Se trata de un estudio observacional que evalúa las características y evolución de los pacientes que sufren traumatismo craneoencefálico leve y se encuentran en tratamiento con TAO o TAGP, antes y después de la aplicación de un protocolo de actuación dirigido a este tipo de pacientes (Anexo I).

3.2 Duración y ámbito del estudio

El estudio se ha llevado a cabo en el Servicio de urgencias del Hospital Universitario La Paz (HULP), Madrid. El HULP es el hospital de referencia del área Norte de la Comunidad de Madrid que ofrece cobertura sanitaria a unas 800,000 personas y atiende anualmente 285,000 urgencias de pacientes adultos. El Servicio de Urgencias de Adultos dispone de una Sección de Radiología de Urgencias, con un TC Multidetector, con gran rapidez en la adquisición de la hélice que permite hacer barridos, incluso de cuerpo entero, en un tiempo inferior a los 12 segundos.

El trabajo se ha desarrollado entre el 1 de enero y el 31 de diciembre de 2011 con una duración de un año.

3.3 Pacientes

Todos los pacientes atendidos por TCEL que cumplieran los criterios de inclusión, atendidos en el Servicio de Urgencias de Adultos del HULP, durante el período de tiempo comprendido para el estudio.

3.4 Muestra

La muestra ha estado constituida por el total del paciente atendidos durante el período de estudio y que cumplieran los criterios de inclusión (n=447)

3.5 Grupo Control

El grupo control lo constituyen los pacientes que antes de la aplicación del protocolo, fueron atendidos igualmente en el Servicio de Urgencias de Adultos por TCEL y TAO o TAGP en el período comprendido desde el uno de enero y el 31 de diciembre de 2010 que cumplieran con los mismos criterios de inclusión.

3.6 Criterios de inclusión

- Todos los pacientes, mayores de 14 años, que acuden al servicio de urgencias generales del Hospital Universitario La Paz con TCE leve (TCEL) y tratamiento antiagregante con ácido acetil salicílico, clopidogrel o triflusal o anticoagulante oral con acenocumarol, dabigatrán, rivaroxaban o apixaban.

3.7 Criterios de exclusión

- Pacientes con TCE y tratamiento anticoagulante parenteral.
- Pacientes en tratamiento con warfarina.
- Pacientes con TAO y TAGP concomitante.
- Puntuación inicial de la escala de coma de Glasgow menor o igual a 13 puntos en el momento de su llegada a urgencias.
- Pacientes sin tratamiento antiagregante o anticoagulante
- Pacientes que no pertenecen al área de atención sanitaria del HULP y que no llevan su seguimiento habitual en este.
- Menores de 14 años.

3.8 Protocolo de Actuación

Antes del inicio del estudio se procedió a la elaboración de un protocolo de actuación en el Servicio de Urgencias de Adultos dirigido a pacientes con TCEL y TAO ó TAGP (Anexo I). El protocolo fue enviado a cada miembro del servicio y

posteriormente presentado durante una sesión desarrollada con este fin en la que se valoraron las modificaciones propuestas y se aprobó para su uso.

El presente estudio se ha dirigido al grupo de pacientes con TCEL y TAO o TAGP, cuyo manejo aparece descrito en el protocolo de actuación, y que es de obligada aplicación desde el primero de enero de 2011. El manejo de estos pacientes se produce íntegramente en el Servicio de Urgencias de Adultos, de ahí la importancia de la correcta evaluación del protocolo para estos casos.

3.9 Método

3.9.1 Variables principales

1. **Tiempo de diagnóstico (Variable cuantitativa):** Es el tiempo transcurrido desde la llegada del paciente al servicio de urgencias hasta la realización del primer TC craneal. Para la obtención de esta variable hemos contado con los registros de entrada y realización de las pruebas complementarias que quedan registrados de forma automática en los sistemas de gestión informática del servicio de urgencias (HP- Doctor y Estación Clínica)
2. **Hemorragia intracraneal tardía (Variable cuantitativa):** Referido a hemorragia intracraneal (HIC) tardía (HIC no detectada en la primera visita). Consideramos como reingreso cuando el paciente acude nuevamente al servicio, en los quince días posteriores al alta desde el propio servicio de urgencias. Permite evaluar la capacidad del protocolo para garantizar el alta desde el servicio de urgencias de forma segura. Para la obtención de esta variable medimos la incidencia de hemorragia intracraneal tardía en cada grupo.

3.9.2 Variables Secundarias

A) Relativas a todos los pacientes

1. Edad (años). Variable cuantitativa.
2. Sexo (Varón/Mujer). Variable cualitativa.
3. Antecedentes médicos. (Variable cualitativa): Hipertensión arterial (HTA), Diabetes Mellitus (DM), Dislipemia (DL), Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), Cardiopatía isquémica (CI),

B) Relativas al tratamiento antiagregante o anticoagulante oral:

1. Tipo de tratamiento (Variable cualitativa): Tratamiento anticoagulante oral o antiagregante.
2. Motivo del tratamiento anticoagulante/antiagregante (Variable cualitativa): Se refiere a la patología principal que motiva haber iniciado el tratamiento anticoagulante oral o antiagregante.
3. Medicamento anticoagulante oral o antiagregante utilizado (Variable cualitativa): Referido al medicamento usado para anticoagulación o antiagregación.
4. Tensión arterial (Variable cuantitativa): En mm/Hg, obtenida durante el triaje inicial y reflejada en la historia clínica. Definida como hipotensión la TA sistólica por debajo de 90mm/Hg.
5. Saturación de oxígeno por pulsioximetría (Variable cuantitativa)
6. Rango de control del INR en pacientes anticoagulados (Variable cualitativa): Definida como INR terapéutico; cuando el valor del INR coincide con el rango de

control definido para el paciente. INR supratrapéutico; cuando el valor del INR se encuentra por encima del límite superior establecido en el rango de control del paciente. INR infratrapéutico cuando el valor del INR se encuentra por debajo del límite inferior establecido en el rango de control del paciente

Tabla 2: Rango objetivo de INR de acuerdo a la situación clínica

OBJETIVO DE INR	SITUACIONES
3-4	<ul style="list-style-type: none"> • Embolia en paciente con prótesis valvulares cardíacas mecánicas a pesar de estar correctamente anticoagulado con INR 2,5-3,5
2,5-3,5	<ul style="list-style-type: none"> • Prótesis mecánica en posición mitral. • Prótesis mecánica en posición aórtica de modelo antiguo (monodisco o bola). • Prótesis mecánica aórtica en paciente con fibrilación auricular.
2-3	<ul style="list-style-type: none"> • Prótesis mecánica aórtica de modelo moderno con ritmo sinusal. • Fibrilación auricular. • Trombosis venosa profunda/embolia de pulmón. • Hipertensión pulmonar.

C) Relativas al Traumatismo:

1. Mecanismo del trauma (Variable cualitativa):

- Caída desde su propia altura: La que se produce de forma accidental desde el propio nivel del paciente.
- Caída desde pequeña altura: considerada como la caída que se produce desde posición sentado o en decúbito.
- Precipitación: Consideramos como tal la caída desde una altura que supere la estatura del paciente, de forma convencional la consideramos a partir de una altura similar o superior a los dos metros de altura.
- Accidente de tráfico: Incluimos los ocurridos como conductor, acompañante o peatón, siempre que curse con TCE.

- Contusión: Traumatismo no inciso sobre el cuerpo, producido por el choque de un objeto contra alguna región corporal sin producir una herida por corte de la piel. En este caso consideramos los golpes directos recibidos con cualquier tipo de objeto en la región craneal y que cumplan con el criterio anterior.
 - Policontusionado: Referido múltiples contusiones en una o más regiones corporales, cuando al menos una de ellas sea craneal.
2. Pérdida de conciencia posterior al traumatismo (Variable cualitativa): Entendido como tal la amnesia del episodio o la pérdida de conciencia posterior al traumatismo independiente de su duración.
3. Lesiones asociadas, clasificados de acuerdo a la lesión que requiere de una intervención específica para su solución (Variable cualitativa):
- Lesiones maxilofaciales: Lesiones producidas en la región facial, excluyendo lesiones de globo ocular.
 - Herida epicraneal: Solución de continuidad en piel y tejido celular subcutáneo que interesa la piel en la región del cuero cabelludo, sin daño óseo.
 - Lesión extremidades: Lesiones en miembros superiores o inferiores, tanto abiertos como cerrados.
 - Lesiones torácicas: traumatismos en región del tórax, tanto anterior como posterior.
 - Lesiones abdominales: Traumatismos en región abdominal, tanto penetrantes como cerrados.
 - Politraumatizado: Traumatismo que afecta a más de una región del cuerpo y que al menos una de ellas requiere intervención quirúrgica para su solución.

4. Escala de coma de Glasgow (Variable cuantitativa): Considerado como TCE leve las puntuaciones iguales o superiores a 14 puntos. Moderado entre 9 y 13 puntos. Graves inferiores a 9 puntos.

Tabla 3: Escala de coma de Glasgow

PARÁMETRO EVALUADO	PUNTUACIÓN
Mejor respuesta ocular	
Espontánea	4
A estímulos verbales	3
Al dolor	2
Ausencia de respuesta	1
Mejor respuesta verbal	
Orientado	5
Desorientado/confuso	4
Incoherente	3
Sonidos incomprensibles	2
Ausencia de respuesta	1
Mejor respuesta motora	
Obedece ordenes	6
Localiza el dolor	5
Retirada al dolor	4
Flexión anormal	3
Extensión anormal	2
Ausencia de respuesta	1

D) Relativas a la atención en la urgencia:

1. Conclusiones del TC craneal inicial (Variable cualitativa): Utilizamos la clasificación de Marshal:

Tabla 4: Clasificación de Marshal para TC craneal

Lesión difusa tipo I	No se ven lesiones en la TAC.
Lesión difusa tipo II (LAD)	Cisternas presentes, con desviación de línea media menor a 5 mm y/o: lesiones de densidad alta o mixta pero no mayores a 25 cc (puede incluir fragmentos óseos o cuerpos extraños)
Lesión difusa tipo III (swelling)	Cisternas comprimidas o ausentes, con desviación de línea media menor a 5 mm, y sin lesiones de densidad alta o mixta mayores a 25 cc.
Lesión difusa tipo IV	Desviación de línea media mayor a 5 mm, y ausencia de lesiones de densidad alta o mixta mayores a 25 cc.
V (lesión masa evacuable)	Cualquier lesión evacuada quirúrgicamente.
VI (lesión masa no evacuable)	Lesión de densidad alta o mixta mayor a 25 cc, no evacuada quirúrgicamente

Que se asocia con una clasificación pronóstica de acuerdo con el tipo de lesión:

Tabla 5: Pronóstico de las lesiones según clasificación de Marshal para TC craneal

Tipo de Lesión en el TC Craneal	BUENA EVOLUCIÓN (sin secuelas, o secuelas moderadas)	MALA EVOLUCIÓN (muerto, coma, discapacidad severa)
Lesión difusa tipo I	62%	38%
Lesión difusa tipo II (LAD)	35%	65%
Lesión difusa tipo III (swelling)	16%	84%
Lesión difusa tipo IV	6%	94%
V (lesión masa evacuada)	23%	77%
VI (lesión masa no evacuada)	11%	89%

2. Conducta inicial tras el diagnóstico (Variable cualitativa): Se refiere a la conducta seguida por el facultativo responsable una vez que cuenta con el resultado del TC craneal inicial. Para su valoración comparamos la conducta seguida en cada caso con lo establecido por el protocolo de actuación para cada situación.
3. Realización de TC craneal de control (Variable cualitativa): Considerado como TC control aquel que se realiza tras un TC craneal inicial, a sugerencia del radiólogo, del médico responsable del paciente en el servicio de urgencias o del neurocirujano y que tendría como objetivo establecer posibles cambios en una lesión inicial definida o dudosa. Para sus resultados se utiliza la misma escala de Marshal.
4. Conducta definitiva (Variable cualitativa):
 - Alta desde el servicio de urgencias al concluir la observación: Independientemente del tiempo total de observación. Incluimos a todos los pacientes que reciben el alta directamente desde el propio servicio de urgencias.
 - Ingreso a consecuencia del TCE: El que se produce como consecuencia del TCE.
 - Ingreso por comorbilidad: Ingreso que no se produce como consecuencia del TCE y si debido a patologías concurrentes descompensadas.
 - Exitus: Aquí diferenciamos los exitus por el TCE y los producidos por otra causa.

3.9.3 Fuentes de datos

Todos los datos utilizados en nuestro estudio han sido obtenidos por explotación de formularios del sistema informático HP-Doctor®). De igual forma los resultados analíticos han sido extraídos de la Estación Clínica (LabTrack ®)

3.9.4 Entrada y gestión informática de los datos:

La recogida de datos se ha llevado a cabo mediante la cumplimentación de un cuaderno de recogida de datos (CRD) elaborada para este fin (Anexo II).

En este CRD no han figurado datos de identidad de los pacientes. El único dato de identificación de pacientes ha sido un número de orden, que de forma dissociada, se relaciona con el número real de la HC del paciente y cuyo valor solo es conocido por el investigador y que no ha estado disponible a la hora del análisis estadístico de las variables incluidas en el estudio. Las variables recogidas de esta forma se registran en una base de datos creada en el paquete estadístico SPSS® 15,0 para su posterior análisis.

3.9.5 Limitaciones y posibles sesgos del estudio

Una vez aprobada la aplicación de un protocolo de actuación para pacientes con TCE y TAO ó TAGP en el servicio de urgencias resulta imposible, desde el punto de vista ético, realizar una aleatorización que excluya algunos pacientes del uso del protocolo y que pueda comprometer su atención médica en este tipo de urgencia, por lo que el tipo de estudio elegido ha sido observacional retrospectivo. Este tipo de estudios tiene ciertas limitaciones, como la dificultad a la hora de llegar a diferenciar los efectos específicos de la exposición de aquellos efectos inespecíficos, lo que compromete la validez interna del estudio. Con la introducción de un grupo de control podemos disminuir las limitaciones de este tipo de estudio.

3.9.6 Métodos estadísticos

Análisis descriptivo y univariante: Hemos realizado un análisis descriptivo de las características de los grupos incluidos. Las variables cualitativas se muestran con

porcentajes, o con frecuencias absolutas o relativas. Las variables cuantitativas se muestran con la media y su desviación estándar si tienen distribución normal, y con la mediana y el rango intercuantil si la distribución fuera asimétrica.

Se compararán las variables antes y después de la aplicación del Protocolo Asistencial. Las variables de respuesta o variables dependientes son: (1) tiempo transcurrido hasta el diagnóstico e (2) incidencia de hemorragia intracraneal tardía en cada grupo. Estas variables se ajustarán para las variables anteriormente descritas. Se utilizarán tablas de contingencia y test Chi cuadrado para contrastar independencia entre variables cualitativas y para las cuantitativas se tomarán como base los coeficientes de correlación de Pearson, test de Student o análisis de la varianza para el estudio de dos o más muestras de variables cuantitativas, en caso de una distribución normal de los datos. Se utilizarán test no paramétricos de Mann-Withney o Kruskal Wallis en casos similares sin distribución normal.

Análisis multivariante: Se ajustará un modelo de regresión lineal múltiple (variables principales: Tiempo hasta el diagnóstico y la Incidencia de hemorragia intracraneal tardía), que incluirá aquellas variables que en análisis bivariado la p sea menor de 0,20. El nivel de significación estadística es de $p < 0,05$.

Se utilizará el programa SPSS® versión 15,0 en español para el análisis estadístico.

3.9.7 Aspectos éticos

El presente trabajo ha sido evaluado y aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario La Paz.

Los datos han sido obtenidos de la Historia Clínica informática en forma de datos disociados y han sido tratados de forma confidencial por lo que la obtención del consentimiento informado no fue necesaria (Apéndice II de la Circular 15/2002 Anexo VI).

Únicamente los investigadores han accedido a los datos (número de historia clínica) que puedan identificar los pacientes. El número de historia del paciente fue separado del resto de los datos, tanto en el formulario de recogida como en hoja de datos del programa estadístico SPSS, por lo que no han sido introducidos en la base de datos del estudio. El paciente ha sido identificado mediante un código numérico con la finalidad de respetar la confidencialidad de los datos personales de los pacientes, según establece la Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal.

En ningún caso los pacientes estuvieron expuestos a riesgos de ningún tipo, incluido sobre su salud, desempeño social o aspectos legales. El protocolo de actuación en TCE leve, en el que se basa este estudio, fue validado de forma independiente y siguiendo los criterios de evidencia médica respaldados por todas las guías y recomendaciones ya existentes sobre el tema y respetando los principios éticos en investigación.

No fue necesario por tanto aplicar ninguna estrategia encaminada a minimizar posibles riesgos.

4. RESULTADOS

4.1. Resultados descriptivos

A continuación mostramos los resultados de nuestro estudio mediante un análisis descriptivo de las características generales de la muestra, de las variables relacionadas con el traumatismo craneal, sus mecanismos de producción, los antecedentes de los pacientes, el tipo de tratamiento sobre la coagulación, las variables clínicas exploradas y los hallazgos tomográficos.

En el estudio recogemos retrospectivamente los datos de 296 pacientes de los cuales 141 recibían TAO con acenocumarol y 155 tenían algún tipo de TAGP. Igualmente recogemos los datos de 297 pacientes, estos incluidos en el grupo de control, de los cuales 151 recibían TAO y 146 TAGP. Al realizar el análisis de los datos recogidos hemos decidido excluir del análisis estadístico a los 8 pacientes en tratamiento con nuevos anticoagulantes orales que acudieron al servicio de urgencias tras sufrir un TCE durante el período del estudio. Hemos considerado que por el escaso número de pacientes incluidos y las características de estos medicamentos estos pacientes podrán ser objeto de análisis en el futuro.

Durante el período de estudio hemos excluido 6 pacientes que aunque cumplían con los criterios de inclusión solicitaron alta voluntaria antes de terminar la observación indicada o fueron trasladados a otros centros por solicitud propia, por lo que no se pudo recoger datos del seguimiento y evolución.

A continuación mostramos los datos de los 296 pacientes incluidos en el grupo de estudio y de los 297 incluidos en el grupo de control

4.1.1 Características epidemiológicas y del TCE

En la tabla 6 se recogen las características basales de los pacientes en ambos grupos.

Tabla 6: Características basales de los pacientes en cada grupo

Características de los pacientes	Total (n=593)	Grupo de Estudio		Grupo Control		Diferencia entre grupos (ANOVA)
		TAO (n=141)	TAGP (n=155)	TAO (n=151)	TAGP (n=146)	
Demográficas						P
Edad, media (DE)	82,3 (16,5)	8,9 (6,5)	80,9 (10,5)	89,7 (9,8)	76,5(18,4)	NS
Sexo (Hombre) No.(%)	318 (53,3)	76 (53,9)	68 (43,9)	96 (63,6)	78 (53,4)	
Mecanismo de Trauma						
Caída desde su propia altura	456 (76,9)	114 (80,9)	132 (85,2)	98 (64,9)	112(76,7)	NS
Caída desde pequeña altura	70 (11,8)	14 (9,3)	10 (6,5)	28 (18,5)	18 (12,3)	
Precipitación	11 (1,9)	4 (2,4)	2 (1,3)	3 (1,9)	2 (1,4)	
Accidente de tráfico	16 (2,7)	2 (1,4)	3 (1,9)	8 (5,9)	3 (2,1)	
Contusión	40 (6,7)	7 (4,9)	8 (5,2)	14 (9,3)	11 (7,4)	
Datos Clínicos						
ECG inicial 15	484 (81,6)	96 (68,8)	128 (82,6)	126 (83,4)	134 (91,8)	NS
ECG inicial 14	109 (18,4)	45 (31,9)	27 (17,4)	25 (16,6)	12 (8,2)	
Pérdida de consciencia	116 (19,6)	31 (21,9)	33 (21,3)	34 (22,5)	18 (12,3)	
Lesiones asociadas						
Maxilofaciales	252 (42,5)	59 (41,8)	73 (47,1)	52 (34,4)	68 (46,6)	NS
Extremidades	82 (13,8)	24 (17,0)	32 (2,6)	14 (9,3)	12 (8,2)	
Policontusionados	26 (4,4)	4 (2,8)	2 (1,3)	14 (9,3)	6 (4,1)	
Herida epicraneal	107 (18,0)	22 (15,6)	21 (13,5)	26 (17,2)	38 (26,0)	
Abdomen/Tórax	13 (2,2)	1 (0,7)	3 (1,9)	4 (2,5)	5 (3,4)	
Sin lesiones	113(19,1)	31 (91,9)	24 (15,5)	41 (27,2)	17 (11,5)	
Alteraciones pupilares	No	No	No	No	No	

La composición en ambos grupos fue homogénea, con una edad media de 82,3 años y predominio de los hombres, 53% globalmente (tabla 6).

El mecanismo de trauma más frecuente fue la caída del paciente desde su propia altura 76.9% (n=456), seguido de la caídas desde pequeñas alturas, las más frecuentes recogidas han sido desde la cama durante la noche y desde sillas o sillones en domicilio durante el día.

La puntuación inicial de la GCS fue de 15 puntos en la casi totalidad de los casos, 81,6% (484 pacientes) de los cuales 252 (42,5%) tenía algún tipo de lesión maxilofacial, la mayoría de ellas heridas contusas que requirieron intervenciones menores de curas o sutura.

En cuanto a las constantes evaluadas en el triaje en urgencias encontramos que solo un muy escaso número de pacientes presentaba hipotensión o hipoxia durante la primera evaluación. En ambos grupos no encontramos diferencias significativas entre estas variables, tal como se puede observar en la tabla 7.

Tabla 7: Hipotensión e hipoxemia en triaje

Tensión arterial y Saturación de oxígeno en triaje	Grupo de Estudio		Grupo Control		Diferencia entre grupos (ANOVA)
	TAO (n=141) No. %	TAGP (n=155) No. %	TAO (n=151) No. %	TAGP (n=146) No. %	
Presencia de hipotensión	8 (5,7)	9 (5,8)	6 (3,9)	11 (7,5)	NS
Hipoxia	5 (3,5)	8 (5,2)	7 (4,6)	6 (4,1)	NS

A la hora de evaluar la pérdida de conciencia durante el episodio hemos diferenciado entre la que ha referido el paciente como aproximada, en los casos en que no

hemos contado con familiares o testigos presenciales del suceso, y aquellas confirmadas por testigos o familiares con mayor fiabilidad en cuanto a su duración, tabla 8.

Tabla 8: Duración de la pérdida de consciencia según el observador

Duración de la pérdida de consciencia (minutos)	Grupo de Estudio		Grupo Control		Diferencia entre grupos (ANOVA)
	TAO IC: 95%	TAGP IC: 95%	TAO IC: 95%	TAGP IC: 95%	
Referida por el paciente	10 (7-12)	5 (4-7)	7 (5-10)	10 (6-12)	NS
Confirmada por testigos	3 (1-5)	2 (1-5)	2 (1-5)	3 (2-5)	

4.1.2 Antecedentes patológicos y factores relacionados con el TAO y TAGP

La tabla 9 describe los factores de riesgo cardiovascular (FRCV) presentes en ambos grupos y las causa de TAO ó TAGP. En cuanto a los FRCV las cifras representadas refleja el número de veces que se diagnostica cada factor en la serie. Debemos recordar que en muchos casos coexisten varios diagnósticos en estos pacientes. La HTA aparece como el más frecuente en el 71,8% de los casos, seguido de las alteraciones de los lípidos en el 28,4% de los pacientes.

En los pacientes con TAO la FA constituyó el motivo principal del tratamiento en ambas series, acumulando el 80,9% de casos en el grupo de estudio y el 73,5% del grupo control. Para el TAGP la cardiopatía isquémica fundamentaba más del 70% del motivo de tratamiento en ambos grupos.

Tabla 9: Factores de riesgo cardiovascular y antecedentes médicos

Factores de Riesgo Cardiovascular y Antecedentes Médicos	Total	Grupo de Estudio No. (%)		Grupo Control No. (%)		Diferencia entre grupos (ANOVA)
		TAO No. %	TAGP No. %	TAO No. %	TAGP No. %	
FRCV						P
HTA	426 (71,8)	96 (68,0)	112 (72,3)	102 (67,5)	116 (79,5)	NS
DM	157 (26,4)	35 (24,8)	29 (18,7)	41 (27,2)	52 (35,2)	
DL	169 (28,4)	42 (29,8)	37 (23,9)	49 (32,5)	41 (28,1)	
Otros Antecedentes Médicos						
FA	260 (43,8)	114 (80,9)	12 (7,7)	111 (73,5)	23 (15,7)	NS
CI	230 (38,8)	4 (2,8)	115 (74,2)	7 (4,6)	104 (71,2)	
ACVA	34 (5,4)	2 (1,4)	18 (11,6)	5 (3,3)	9 (6,2)	
TEP	32 (5,4)	12 (8,5)	2 (1,3)	15 (9,9)	3 (2,1)	
TVP	21 (3,5)	5 (3,5)	3 (1,9)	9 (5,9)	4 (2,7)	
Otros	17 (2,9)	4 (2,8)	5 (3,2)	4 (2,6)	3 (2,1)	

Para los pacientes con TAO, la tabla 10 muestra los niveles de INR promedio en cada serie. En ambos casos los valores se encontraban en rango terapéutico en la mayoría de los casos.

Tabla 10: Estado de la coagulación en ambos grupos

Estado de la coagulación	Grupo de Estudio	Grupo Control	Diferencia entre grupos (ANOVA)
	TAO IC: 95%	TAO IC: 95%	
INR	2,4 (1,6-3,5)	2,1 (1,4-3,8)	NS

En el caso de los pacientes con TAGP la tabla 11 agrupa el recuento de plaquetas de acuerdo con las cifras encontradas.

Tabla 11: Recuento de plaquetas en ambos grupos

Conteo de Plaquetas	Grupo de Estudio	Grupo Control	Diferencia entre grupos (ANOVA)
	TAGP (n=155) No. %	TAGP (n=146) No. %	
Normal	148 (95,5)	141 (96,5)	NS
Bajo	5 (3,2)	3 (2,1)	
Elevado	2 (1,3)	2 (1,4)	

4.1.3 Tiempo de diagnóstico

El tiempo de diagnóstico, considerado como el tiempo transcurrido desde la llegada del paciente hasta la realización del primer TC craneal ha presentado diferencias significativas antes y después de la aplicación del protocolo, tal como refleja la tabla 13.

El tiempo medio de espera en los pacientes con TAO del grupo de estudio fue de 79 minutos, un poco mayor en el grupo de TAGP (116 minutos), lo que concluye un promedio de 1 hora y 30 minutos para ambos tipos de tratamiento, por debajo de las dos horas de espera recomendadas en el protocolo para los pacientes con TCEL.

En el grupo control los tiempos de espera para todos los pacientes se encontraban por encima de las dos horas, con un promedio de 2 horas y 37 minutos siempre con menos espera en el caso de los pacientes con TAO.

Tabla 12: Tiempo de diagnóstico antes y después de la aplicación del protocolo

	Grupo de Estudio		Grupo Control		Diferencia entre grupos (ANOVA)
	TAO Media Rango	TAGP Media Rango	TAO Media Rango	TAGP Media Rango	
Tiempo de diagnóstico	79 (66- 92)	116 (108-119)	130 (131- 138)	141 (134-152)	P<0.05

Tiempo reflejado en mm

4.1.4 Diagnóstico Tomográfico y manejo de los pacientes

En cuanto a los hallazgos tomográficos la tabla 14 refleja los resultados según la clasificación de Marshal. El 92,4% de todos los pacientes en ambos grupos no tenían ninguna lesión demostrable en el primer TC craneal. En el grupo de estudio solo tres pacientes con TAO y dos con TAGP presentaron lesiones demostrables en el primer estudio. El grupo de control presentó características similares con diferencias no significativas entre los grupos. En ninguno de estos casos observamos mortalidad asociada, aunque si generaron ingresos motivados por el TCE como veremos posteriormente.

Tabla 13: Conclusiones primer TC craneal

Conclusiones de primer TC craneal	Total (n=593)	Grupo de Estudio		Grupo Control		Diferencia entre grupos (ANOVA)
		TAO (n=141) No. %	TAGP (n=155) No. %	TAO (n=151) No. %	TAGP (n=146) No. %	
						P
Lesión difusa tipo I	548 (92,4)	125 (88,6)	147 (94,8)	142 (94,0)	134 (91,8)	NS
Lesión difusa tipo II	35 (5,9)	13 (9,2)	6 (3,9)	6 (3,9)	10 (6,8)	
Lesión difusa tipo III	6 (1,0)	2 (1,4)	1 (0,6)	2 (1,3)	1 (0,7)	
Lesión difusa tipo IV	4 (0,7)	1 (0,7)	1 (0,6)	1 (0,7)	1 (0,7)	

En ninguno de estos pacientes fue necesario administrar ningún tratamiento para la reversión inmediata del INR en caso de los pacientes con TAO. En el grupo de pacientes con TAGP tampoco fue necesario restitución del numero de plaquetas con hemoderivados u otros tratamientos, tal y como aparece reflejado en la tabla 15.

Tabla 14: Tipo de tratamiento en ambos grupos

Tratamiento indicado	Grupo de Estudio		Grupo Control		Diferencia entre grupos (ANOVA)
	TAO (n=141) No. %	TAGP (n=155) No. %	TAO (n=151) No. %	TAGP (n=146) No. %	
Suspender dosis del día	125 (88,7)	151 (97,4)	142 (94,0)	144 (98,6)	NS
Vitamina K	15 (10,6)	-	8 (5,3)	-	
Otros tratamientos	1 (0,7)	4	1 (0,7)	2 (1,4)	

En cuanto a la realización de la TC craneal de control sí que encontramos diferencias significativas en ambos grupos (tabla 16). En el caso de los pacientes con TAO solo en el 11,3% (16 de 141) fue necesario repetir el estudio, en 15 de estos pacientes por sugerencia del propio radiólogo ante la presencia de lesiones sospechosas no definidas claramente. Solamente un paciente precisó estudio de control antes del alta debido a sospecha de deterioro neurológico, confirmándose en el TC control la ausencia de lesiones por TCE y encontrando la medicación administrada como causa de la disminución del nivel de conciencia.

En cuanto al grupo de control la cifra de TC realizados como control tras el primer estudio alcanzó el 22,5% de los casos (34 pacientes de 151). En muchos de estos pacientes no aparecía claramente reflejado el motivo del estudio de control en la HC.

Tabla 15: Peticiones de TC control en ambos grupos

Indicadores relacionados con TC craneal	Grupo de Estudio		Grupo Control		Diferencia entre grupos (ANOVA)
	TAO (n=141) No. %	TAGP (n=155) No. %	TAO (n=151) No. %	TAGP (n=146) No. %	
Peticiones TC de control	16 (11,3)	8 (5,2)	34 (22,5)	19 (13)	P<0,05

La conclusiones del TC control aparecen en la tabla 17. En ambos grupos y para ambos tipos de tratamiento de cada grupo, no hemos encontrado diferencias significativas a la hora de la conclusión del TC craneal de control. En relación con la lesión inicial no confirmada, en la mayoría de los casos se trataba de dudosos focos de HSA posteriormente no encontrados.

Tabla 16: Conclusiones de TC control en ambos grupos

Conclusiones TC control	Grupo de Estudio		Grupo Control		Diferencia entre grupos (ANOVA)
	TAO (n=141) No. %	TAGP (n=155) No. %	TAO (n=151) No. %	TAGP (n=146) No. %	
Progresión de la lesión inicial	3 (2,1)	4 (2,6)	7 (22,5)	5 (13)	NS
Lesión inicial estable*	5 (3,5)	3 (1,9)	25 (16,6)	12 (8,2)	NS
Lesión inicial no confirmada**	8 (5,7)	1 (0,6)	2 (1,3)	2 (1,4)	NS

*Referido a mantener el mismo grado de lesión en la clasificación de Marshall informado en la TC inicial.

** Referido a lesiones dudosas en la TC inicial.

El 92,1% de los pacientes con TAO y el 94,2% de los pacientes con TAGP del grupo de estudio recibieron el alta desde el propio servicio de urgencias. En cuanto al grupo control no hubo diferencias significativas en relación con esta variable. Solo siete pacientes del grupo de estudio (4,7%) ingresaron por causa del TCEL, el resto (8,9%) ingresaron a causa de una enfermedad crónica descompensada o una patología aguda asociada (tabla 18).

Tabla 17: Conducta definitiva en ambos grupos

Conducta definitiva	Grupo de Estudio		Grupo Control		Diferencia entre grupos
	TAO (n=141) No. %	TAGP (n=155) No. %	TAO (n=151) No. %	TAGP (n=146) No. %	
Alta desde urgencias	130 (92,1)	146 (94,2)	133 (88,1)	132 (90,4)	NS
Ingreso por TCE	3 (2,1)	4 (2,6)	7 (4,6)	5 (3,4)	
Ingreso por comorbilidad	8 (5,7)	5 (3,2)	11 (7,3)	9 (6,2)	

La tabla 19 muestra los resultados en cuanto a la estancia media en urgencias. Aquí observamos diferencias significativas en ambos grupos. De los 141 pacientes con TAO del grupo de estudio, 102, el 72,3%, recibió el alta desde urgencias tras un período de entre 12 y 24 horas de observación. Solo el 8,5% de este grupo permaneció en urgencias tras culminar el período de observación indicado, 8 de ellos por espera de camas para ingreso en planta y 4 por causas diversas ajenas a la gestión del servicio.

Tabla 18: Estancia media en urgencias por grupos

Estancia media en urgencias*	Grupo de Estudio		Grupo Control		Diferencia entre grupos
	TAO (n=141) No. %	TAGP (n=155) No. %	TAO (n=151) No. %	TAGP (n=146) No. %	
Inferior a 6 horas	3 (2,1)	37 (25,2)	-	4 (2,7)	-
Entre 6 y 12 horas	24 (17,0)	97 (63,2)	6 (3,9)	18 (12,3)	P<0,05
Entre 12 y 24 horas	102 (72,3)	14 (10,3)	116 (76,8)	106 (72,6)	P<0,05
Mas de 24 hrs	12 (8,5)	7 (5,2)	29 (19,2)	18 (12,3)	P<0,05

* Estancia atribuible al TC

En relación a los pacientes con TAGP del grupo de estudio, 98 de 151, es decir el 63% de ellos recibió el alta desde el servicio de urgencias tras completar un período de observación de entre seis y doce horas. Durante este mismo período aumentó el número de pacientes con TAGP que se beneficiaron de un alta precoz al completar la observación en el servicio de urgencias tras las seis horas posteriores al TCE.

4.1.5 Seguridad al alta. Hemorragia Intracraneal Tardía

Un aspecto importante en el manejo de los pacientes con TCE es sin duda la aparición de nuevos síntomas tras el alta relacionados con la aparición de una HIT.

La tabla 20 describe la incidencia de HIT. En este caso observamos una diferencia significativa en ambos grupos para ambos tipos de paciente, con una mayor incidencia en el grupo control.

Tabla 19: HIT en ambos grupos

Reingreso por TCE (HIT)	Grupo de Estudio		Grupo Control		Diferencia entre grupos
	TAO (n=141) No. %	TAGP (n=155) No. %	TAO (n=151) No. %	TAGP (n=146) No. %	
HIT	2 (1,4)	3 (1,9)	7 (4,6)	4 (2,7)	P<0.05

De esta forma observamos que el alta desde la urgencia, tras completar el período de observación establecido tras la aplicación del protocolo de actuación mejoran los resultados en relación con la aparición de HIT.

4.2 Análisis univariante

4.2.1 Análisis del tiempo de diagnóstico

A continuación realizamos un análisis de la relación entre al tiempo de diagnóstico, la aparición de HIC y las variables clínicas y analíticas de interés antes y después de la aplicación del protocolo.

La tabla 21 muestra los resultados globales una vez analizado el tiempo de diagnóstico. Podemos observar que una vez puesto en marcha el protocolo de actuación el tiempo de espera ha disminuido de forma significativa para los pacientes en los que la evaluación inicial había confirmado pérdida de consciencia o hipotensión.

No hubo diferencias en cuanto al sexo, tampoco encontramos relación con la edad del paciente ni el resto de variables clínicas o analíticas evaluadas.

Tabla 20: Tiempo de diagnóstico en ambos grupos antes y después de la aplicación del protocolo

	TAO + TAGP		
	Tiempo de diagnóstico		
	ANTES (n=297)	DESPUÉS (n=296)	P
Edad, media (DE)	85,3 (10,2)	81,4 (8,5)	NS
Sexo (Hombre) No.(%)	164 (55,2)	144 (48,6)	NS
Sexo Mujer Nº (%)	133 (44,8)	152 (51,4)	NS
Datos Clínicos			
ECG inicial 15	224 (75,4)	224 (75,7)	NS
ECG inicial 14	72 (24,2)	72 (24,3)	NS
Pérdida de consciencia	52 (17)	64 (21,6)	P <0,05
Hipotensión	17 (5,7)	17 (5,7)	P <0,05
Hipoxia	13 (4,3)	13 (4,4)	NS
Alteraciones pupilares	No	No	-
Datos analíticos			
Valor inicial del INR			
Terapéutico	114 (75,5)	116 (82,3)	NS
Supraterapéutico	16 (10,6)	11 (7,8)	-NS
Infraterapéutico	21 (13,9)	14 (9,9)	-NS
Conteo de plaquetas			
Normal	141 (96,5)	148 (95,5)	-NS
Bajo	3 (2,1)	5 (3,2)	-NS
Elevado	2 (1,4)	2 (1,3)	-NS

4.2.2 Análisis de incidencia de hemorragia intracraneal tardía

En relación con la aparición de la HIT antes y después de la aplicación del protocolo los resultados aparecen en la tabla 24. Encontramos mayor incidencia de HIT en los pacientes con TAO antes de la aplicación del protocolo que aumenta de

forma progresiva con la edad y que además estuvo relacionada con la pérdida de consciencia tras el TCE

Tabla 21: HIT antes y después de la aplicación del protocolo

	TAO + TAGP		
	Hemorragia intracraneal tardía		
	ANTES (n=297)	DESPUÉS (n=296)	P
Edad, media (DE)	85,3 (10,2)	81,4 (8,5)	P <0,05
Sexo (Hombre) No.(%)	164 (55,2)	144 (48,6)	NS
Sexo Mujer Nº (%)	133 (44,8)	152 (51,4)	NS
Datos Clínicos			
ECG inicial 15	224 (75,4)	224 (75,7)	NS
ECG inicial 14	72 (24,2)	72 (24,3)	NS
Pérdida de consciencia	52 (17)	64 (21,6)	P <0,05
Hipotensión	17 (5,7)	17 (5,7)	NS
Hipoxia	13 (4,3)	13 (4,4)	NS
Alteraciones pupilares	No	No	-
Datos analíticos			
Valor inicial del INR			
Terapéutico	114 (75,5)	116 (82,3)	NS
Supraterapéutico	16 (10,6)	11 (7,8)	NS
Infraterapéutico	21 (13,9)	14 (9,9)	NS
Conteo de plaquetas			
Normal	141 (96,5)	148 (95,5)	NS
Bajo	3 (2,1)	5 (3,2)	NS
Elevado	2 (1,4)	2 (1,3)	NS
TC craneal control	53 (17,8)	24 (8,1)	NS

Al analizar lo que ocurría con las peticiones de TC craneales de control, observamos que no hay diferencias significativas antes y después de la aplicación del protocolo, aunque antes de su aplicación se realizaban el doble de estudios de este tipo.

En relación con los tiempos de observación y su impacto posterior en la aparición de HIT los resultados del análisis aparecen en la tabla 25. Podemos apreciar que aunque existen diferencias significativas en cuanto a los tiempos de observación, explicadas en el apartado de resultados descriptivos (ver tabla 19), la adecuación del tiempo de observación tras la aplicación del protocolo no se asoció con aumento de la incidencia de HIT

Tabla 22: HIT en relación con el tiempo de observación antes y después de la aplicación del protocolo

Tiempo de Observación	TAO + TAGP		
	Hemorragia intracraneal tardía		
	ANTES (n=297)	DESPUÉS (n=296)	P
Inferior a 6 horas	4 (1,3)	40 (13,5)	NS
Entre 6 y 12 horas	24 (8,0)	121 (40,9)	NS
Entre 12 y 24 horas	222 (74,7)	116 (39,2)	NS
Mas de 24 horas	47 (15,8)	19 (6,4)	NS

4.3 Análisis Multivariante

Realizamos un análisis mediante un modelo de regresión lineal múltiple en el que hemos incluido las variables estadísticamente significativas en el análisis univariante y aquellas que se consideraron de interés clínico. Medimos el grado de asociación de estas

variables en relación con el tiempo de diagnóstico y la aparición de HIT en el grupo de estudio.

Tabla 23: Variables relacionadas con el tiempo de diagnóstico

Variable	β	IC 95% de β	Valor de p
Sexo	1,2	1,01- 2,4	NS
Edad	1,4	1,10 - 4,05	0,001
GCS inicial	2,2	1,83 – 3,62	NS
Tratamiento anticoagulante	1,96	1,28- 5,17	0,014
Hipotensión	2,1	0,81-5,46	NS
Pérdida de conciencia	0,16	0,04-0,89	NS

El aumento de la edad así como el tratamiento anticoagulante oral estuvieron relacionados con un menor tiempo de diagnóstico.

Tabla 24: Variables relacionadas con incidencia de HIT

Variable	β	IC 95% de β	Valor de p
Sexo	0,10	0,01- 0,80	NS
Edad	1,03	1,01 - 1,05	0,001
INR supratrapéutico	2,93	1,08 – 7,89	0,034
GCS inicial	4,2	0,63 – 2,52	NS
Tratamiento anticoagulante	1,73	1,16- 4,07	0,014
Lesión difusa tipo II de Clasificación Marshal	2,4	1,75 - 3,90	0,025
Hipotensión	2,1	0,81-5,46	NS
Pérdida de conciencia	0,16	0,04-0,89	NS

Teniendo en cuenta estos resultados, observamos que en nuestros casos la edad aumenta el riesgo de HIT por cada año, con un 95% de probabilidad de que esté entre 1% y 5%. El INR por encima del rango terapéutico aumenta 2,39 veces el riesgo de HIT. El tratamiento anticoagulante oral incrementa el riesgo de HIT 1,73 veces. La presencia de lesión difusa tipo II de Marshal en el primer TC aumenta en 2,4 veces el riesgo de HIT.

5. DISCUSIÓN

El ingreso en un servicio de urgencias debido a un TCE constituye un evento relativamente frecuente. El 90% de los pacientes serán atendidos como consecuencia de un TCEL con una puntuación inicial de la ECG entre 14 y 15 puntos. Debido a la alta incidencia de patologías potencialmente embolígenas, principalmente de origen cardíaco, la prescripción de anticoagulantes orales o antiagregantes plaquetarios ha aumentado de forma significativa en los últimos años. Como consecuencia de esta combinación, TCE y TAO o TAGP el riesgo de sangrado relacionado con el traumatismo aumenta de forma significativa. Los protocolos y algoritmos aplicados a los pacientes con TCE leve son solo parcialmente aplicables a los pacientes con TCEL en TAO o TAGP.

La conducta a seguir en cada caso y las modalidades de tratamiento para este tipo de pacientes han sido objeto de intenso debate en la última década sin que estén disponibles algoritmos de conducta y tratamiento basados en la evidencia. El grado de anticoagulación está relacionado con el aumento de la incidencia de hemorragia intracraneal postraumática por lo que debe realizarse una determinación de INR en el caso de los pacientes con TAO con antagonistas de la vitamina K, en el caso de los NOACs esta determinación no es suficiente y sería necesario tener en cuenta el tipo de tratamiento, el tiempo transcurrido desde la última dosis así como otros parámetros de hemostasia. La TC craneal debe realizarse en todos los pacientes con TCEL y TAO o TAGP, aún en ausencia de déficits neurológico o sin pérdida de conocimiento. Sin embargo, incluso una TC craneal normal, no descarta la aparición posterior de HIT.(82)

5.1 Características demográficas y epidemiología

La epidemiología del TCE en pacientes con TAO o TAGP difiere de la descrita habitualmente para el resto de los TCE en pacientes sin este tipo de tratamiento.

La primera diferencia radica en la edad media de aparición del episodio. Nuestros pacientes fueron principalmente población geriátrica, con varias patologías asociadas. En el estudio del TCDB (83) un 82%, y en el de Jiang y col. (84), un 68%, tenían entre 16 y 45 años, aunque cabe destacar que este último hace referencia a TCE severo. En los estudios de pacientes adultos con TCE, las edades medias estaban entre 34 y 42 años: en el estudio de Murray y col. de 1993(85) las edades medias estaban entre 34 y 37, en el de Marruecos-Sant y col. de 1996 (86) en 37 (DE 18), en el EBIC de Murray y col. de 1999 (87) en 42 años, en el de Bulger y col. de 2002 (88) en 40, en el de Andrews y col. de 2002 (89) en 34 y en el Schreiber y col. También de 2002 (90). En los países desarrollados, la edad media fue mayor que en los no desarrollados (40,6 vs 35,8 años) (91).

La importancia de la edad como factor de riesgo asociado al TCE radica en que por sí misma ha sido establecida como factor de riesgo independiente en estos pacientes. En primer lugar debido a los cambios anatómicos asociados a la edad, como la mayor adherencia de la duramadre al cráneo, la arterioesclerosis cerebrovascular y la disminución en la eliminación de radicales libres. Estas condiciones propician la aparición de lesiones aunque el mecanismo del trauma no implique alta energía, como es el caso de las caídas, igualmente aumenta el estrés oxidativo y la atrofia cerebral asociada a la edad propicia la aparición de lesiones en el TC craneal aunque la exploración neurológica inicial sea normal(92). A todas estas condiciones habría que añadir los factores más conocidos y asociados a peor evolución como son la comorbilidad y los tratamientos médicos asociados.

En el momento del triaje en un servicio de urgencias no se evalúa la edad como uno de los factores implicados en la valoración inicial. Sería importante que los

pacientes mayores de 65 años con TCE y TAGP ó TAO fueran evaluados con un nivel más alto de prioridad del que solo le correspondería cuando evaluamos los parámetros habituales del triaje tal y como recomienda un estudio realizado entre 2006 a 2008 en pacientes mayores que acuden a los servicios de urgencia con un TCE(93).

En cuanto a la aparición por sexo nuestra serie coincide con las características de los pacientes con TCE sin TAO ni TAGP en los que igualmente es más frecuente en hombres (53,3%) que en mujeres. Otros estudios describen frecuencias de entre 61-81% (2;8;9;38;87). La relación de proporción hombre/mujer que varían entre 1,46:1 y 4,4:1. En nuestro estudio ha sido de 1,86:1. Sin embargo resulta importante destacar que para los pacientes con TCE con TAO o TAGP los estudios describen mayor frecuencia en mujeres con una relación de 1:2, este fenómeno guardaría relación con las características de estos pacientes (2;8;9;38;87).

Una consideración adicional en relación con el sexo es la que surge del resultado de algunos estudios en modelos animales y clínicos en los que se asocia el sexo femenino con mejores resultados después de un TCE. Esta supuesta relación estaría sustentada por cambios hormonales (niveles de estrógeno y progesterona) y su relación con el mantenimiento de una adecuada perfusión cerebral (94-96) . Sin embargo, en la actualidad esta asociación no es totalmente aceptada debido a estudios similares que niega la existencia de esta relación (97;98)

5.2 Mecanismo del Trauma y lesiones asociadas

En cuanto al mecanismo del trauma también encontramos diferencias. La causa más frecuente en los TCE sin anticoagulación son los accidentes de tráfico entre un 40% y un 60% (99;100) donde hay mayor intercambio de energía cinética para producir

lesiones más importantes (23). En nuestro caso fueron las caídas (76,9%), desde la propia altura del paciente, el mecanismo que más frecuentemente causó un TCE. Si tenemos en cuenta la edad, es congruente observar este fenómeno, en el que las caídas en la población geriátrica constituyen una importante fuente de morbimortalidad y que guarda relación con las alteraciones anatómicas y clínicas asociadas a la edad que hemos señalado anteriormente.

De acuerdo con un estudio publicado por Thompson y colaboradores en 2006 (101) el 8% de las personas mayores de 65 años visitan los servicios de urgencia cada año como consecuencia de un traumatismo asociado con una caída. Un cuarto de estos pacientes necesita de un ingreso hospitalario a consecuencia de las lesiones. El mismo estudio señala que en 2002, en los EE.UU., la tasa de incidencia global ajustada por edad de hospitalización de pacientes con TCE relacionado con caídas fue de 29,6 por 100,000 habitantes. Para adultos de 65 a 74 años, esta tasa fue casi el doble (58,6 / 100,000 habitantes), y en adultos de 75 años o más, la tasa fue más tres veces mayor que la de cualquier otro grupo de edad (203,9 / 100,000).

Sobre las lesiones asociadas no encontramos consideraciones especiales en la literatura. Sin embargo, contrario a lo que ocurre en los TCE sin anticoagulación (50-70%) presentan otros traumatismos asociados (83;102), donde son más frecuentes los politraumatismos (24). Las lesiones asociadas en nuestros casos fueron de menor significación (lesiones maxilofaciales menores en el 42,5% de los casos). Solo tuvimos un caso de fractura de cadera asociado.

En relación con la pérdida de conciencia, los resultados de nuestro estudio mostraron que en la mayoría de nuestros pacientes no se recogía este antecedente. Se ha

intentado, aunque sin resultados, evaluar la pérdida de conciencia como factor predictivo aislado de lesión intracraneal en estos pacientes (25). Cuando diferenciamos la pérdida de conciencia de acuerdo al observador observamos diferencias significativas en cuanto al tiempo de duración, siendo este mayor cuando es referido por el paciente sin testigos.

5.3 Motivos de TAO y TAGP y estimación de la gravedad

El 80.9% de nuestros pacientes recibían TAO debido a una FA, este resultado coincide con los estudios que señalan a la FA como la principal patología asociada con el TAO. Ya en el año 2003 en España los pacientes sometidos a TAO representaban el 12,19 por cada 1.000 habitantes y la principal indicación del TAO era la FA (47,1%), seguida por las prótesis cardíacas mecánicas (18,6%) y las cardiopatías de origen reumático (12,4%) (22).

A la hora de valorar la gravedad del TCE hemos utilizado la escala de coma de Glasgow (GCS), al ser la escala que más se utiliza. Sin embargo, en algunas ocasiones, y debido a factores como medicaciones del anciano, algunas comorbilidades que pueden afectar la comprensión, entre otros factores, la GCS es difícil de medir (Murray y col. 1999). En estudios con largas series, el GCS inicial se correlaciona significativamente con la evolución de los pacientes tras un TCE (84;85). En este caso nuestro estudio es concordante con esa observación ya que más del 90% de nuestros (Todos con GCS 14 ó 15) recibieron el alta desde urgencias.

El valor del INR inicial ha sido evaluado para establecer su valor para predecir posibles lesiones intracraneales de forma precoz en el paciente. Aunque es conocido que cada aumento de una unidad del valor del INR trae consigo un aumento del 30% de la

mortalidad, el valor predictivo de acuerdo a su valor inicial no ha sido claramente establecido (26, 27). Nuestra serie de estudio mostró niveles promedio de INR en rango terapéutico (2,4) y todos nuestros pacientes fueron diagnosticados de un TCEL, con TC craneal precoz sin lesiones en el 88.6% de los casos con una evolución favorable en casi su totalidad (92,1% alta desde la propia urgencia). En nuestros resultados hemos excluido a los 8 pacientes con TCEL y tratamiento con NOACs que acudieron al Servicio de Urgencias durante el período de estudio debido a su escaso número. En estudios posteriores creemos que sería posible analizar la evolución y la conducta en este tipo de pacientes.

5.4 Papel del TC craneal precoz y métodos de reversión del TAO

La única herramienta diagnóstica y pronóstica efectiva en el TCE en paciente con TAO ó antiagregado, la constituye la realización un TC craneal precoz (28, 29, 30, 31). El término precoz se refiere a un estudio realizado en las dos horas siguientes a la llegada del paciente al servicio de urgencias. Este estudio fue realizado en todos nuestros pacientes y el tiempo de espera fue menor de dos horas (1:19 en TAO y 1:56 TAGP). En relación con el grupo de control observamos diferencias significativas al ser los tiempos de espera superiores a las dos horas casi la totalidad de los casos. Aún así debemos recordar que en los pacientes con TCEL este tiempo de espera estaría modificado por factores institucionales y del paciente.

Tras la realización del TC craneal precoz la medida más importante es controlar la coagulación de forma eficaz en aquellos pacientes con evidencia de HIC. Para lograr este objetivo disponemos de diversas modalidades de tratamiento que se emplean de acuerdo a la velocidad a la que se quiera restablecer la coagulación (32, 33). En la

mayoría de los pacientes con TCE leve-moderado basta con suspender el tratamiento de forma temporal y administrar vitamina K, tal y como ha sido en nuestros casos con TAO. En el caso de los pacientes con tratamiento antiagregante se suspende el tratamiento y en casos mayor riesgo de sangrado, o, con lesión intracraneal en el TC, la administración de concentrados de plaquetas. Disponemos de otros muchos tratamientos que han sido evaluados a lo largo del tiempo y que han sido sustituidos por otros más eficaces cuando se necesita revertir la anticoagulación de forma inmediata (34).

A causa de la lentitud con que logran la reversión del INR, y la cuestionada eficacia del uso de la vitamina K y el PFC (Plasma Fresco Congelado), se han ido colocando más atrás en los protocolos de reversión de TAO actuales. La Guía Británica, y la librería Cochrane, recomiendan en primer lugar la administración de CPP (concentrado de Complejo Protrombínico) antes que PFC (35, 36).

Aunque entre nuestros paciente no tuvimos ninguno que requiriera reversión de la coagulación de forma inmediata queremos destacar la importancia de del uso del CCP. La utilización de estos compuestos presenta algunas ventajas frente al resto de los fármacos utilizados para revertir la anticoagulación. Corrige más rápida y eficazmente la hemostasia plasmática (coagulación), con una casi inmediata normalización de los tiempos de coagulación (estudios analíticos), carece de todos los efectos secundarios de los hemoderivados: sobre todo la sobrecarga de volumen asociado al PFC, los episodios de reacciones alérgicas y anafilácticas, las reacciones febriles no hemolíticas, las reacciones hemolíticas por incompatibilidad de grupo sanguíneo, los daños pulmonares asociados a transfusión (TRALI) (principal causa de muerte relacionada con la transfusión en los EE.UU entre 2005-2009) y no se asocia con los riesgos de transmisión de enfermedades virales ó de priones. Además el uso de CPP evita o disminuye la

progresión de la HIC. La posibilidad de trombosis asociada con su uso, y el coste, pueden constituir elementos a tener en cuenta cuando se administra, aunque los nuevos preparados han disminuido el riesgo de trombosis (37, 38, 39, 40, 41)

5.5 El período de observación

En todos los casos es recomendable completar un período de observación, cuyo tiempo de duración no está claramente definido. Para algunos bastaría con 6 horas a partir del momento del TCE si no existe lesión intracraneal en el TC inicial y si no hay deterioro neurológico durante la observación (42, 43). En la mayoría de nuestros casos el período de observación fue de hasta seis horas. En esto influye el grupo de pacientes antiagregados con TC craneal sin lesiones intracraneales y los pacientes con TAO de iguales características y menor comorbilidad. Debemos tener en cuenta que en la mayoría de estos pacientes existe una comorbilidad importante que va a requerir atención durante su estancia en el servicio de urgencias.

El hecho del TAO o la antiagregación no incidió de forma especial a la hora de decidir la conducta inicial para cada paciente. En ambos grupos la conducta fue la observación por el tiempo definido en el protocolo.

Sin embargo es precisamente en el grupo de pacientes antiagregados donde encontramos en el tiempo de observación más prolongado. En este hecho influyó, como hemos explicado, la comorbilidad en cada paciente y el hecho de que tres pacientes con tratamiento antiagregante terminaron ingresando a consecuencia del TCE, aunque no debido a lesiones traumáticas, si no a deterioro funcional o a lesión asociada significativa. Por lo tanto para ambos grupos en la conducta definitiva observamos ingresos, en el caso de los pacientes con TAO ninguno a consecuencia del trauma, pero

si por otras causas. No creemos que estos resultados tengan una explicación diferente mas allá de lo que hemos explicado acerca de la comorbilidad presente en estos pacientes.

5.6 Análisis de posibles factores pronósticos de hemorragia tras TCE

Valor inicial del INR

El riesgo de hemorragia en relación con el valor inicial del INR ha sido claramente establecido en pacientes de edad avanzada y con valores por encima de 4 en los que se alcanza el riesgo más alto (44).

Sin embargo en el caso del valor inicial del INR como factor predictivo de mortalidad independiente los resultados difieren en algunos estudios. Para Zubkov y col. (37) el valor inicial del INR así como la prontitud de su reversión estuvo relacionado con la mortalidad prematura, al contrario de lo reportado en otro estudio en el que se analiza la seguridad de la anticoagulación tras un episodio de HIC (21) y cuyos resultados sugieren que sigue siendo segura la anticoagulación.

En nuestro estudio hemos encontrado asociación de esta variable en conjunto con la edad avanzada y la aparición de HIC.

La edad

Contrario a lo que ocurre en los TCE en pacientes sin TAO ó TGAP, en los que la edad es uno de los principales factores pronósticos descritos, relacionando mayor edad con peor evolución y mayor mortalidad (103), sobre todo, a partir de los 60 años, en nuestros casos la edad ha sido un factor determinante para evaluar la evolución en relación con la aparición de HIC en pacientes anticoagulados.

Alteraciones pupilares

Por la naturaleza de nuestro estudio, dirigido a pacientes con TCEL, en ningún caso fue descrita ninguna alteración pupilar en la evaluación inicial. Durante el período de observación en el grupo de estudio se realizó TC craneal de control en 16 pacientes, en ningún caso aparecía descrita algún tipo de alteración pupilar. Sin embargo en los casos de HIT del grupo de estudio, al momento del reingreso, sí aparecía descrita alteración pupilar unilateral en el 40% de los pacientes (2 de 5), resultado que coincide con lo observado por otros estudios para alteraciones 34% uni o bilateral en el EBIC (104;105) y 22% bilateral y 38% unilateral en el de Jiang de 2002(84). En otros estudios la incidencia es del 6% unilateral del 8% bilateral, con 2,7% perdidos, para todo tipo de gravedad de pacientes con TCE (106).

Mecanismo del trauma

El mecanismo del trauma no ha sido asociado como factor pronóstico para la evolución de estos pacientes. En 2007 Butcher y cols. describieron la caída como el mecanismo asociado con peor evolución (107), aunque este estudio estuvo dirigido a pacientes con TCE en general y no TAO o TAGP exclusivamente, y cuando realizaron un análisis ajustado a la edad el resultado dejaba de ser significativo.

Como hemos analizado anteriormente la caída desde la propia altura constituye el mecanismo de lesión más frecuente en estos pacientes, tal y como ha sucedido en nuestro estudio. Para algunos autores una sola caída es un factor de riesgo importante para otra caída posterior con TCE asociado, aumentando el riesgo de lesión intracraneal repetitiva (101).

Para el resto de los mecanismos que implican mayor intercambio de energía las consideraciones no difieren en los pacientes con TAO o TAGP del resto de la población.

La hipotensión arterial

La hipotensión arterial al ingreso definida como presión arterial sistólica menor a 90 mm Hg (Marshall y col. 1983) es un factor de mal pronóstico y tiene un valor predictivo positivo (VPP) para una mala evolución del 67% y, si se asocia a hipoxia, el VPP es del 79% (108). La incidencia de hipotensión arterial al ingreso es del 23-42% (59) (87;109) (110).

En nuestro estudio encontramos asociación con esta variable y la aparición posterior de HIT, sin embargo si fue importante en el momento de disminuir el tiempo de espera hasta el diagnóstico.

Como puede apreciarse, hay muchas variables que podrían estar implicadas en la valoración inicial y el pronóstico de los pacientes con TCEL y TAO o TAGP. En muchos casos la evaluación de estas variables ha arrojado resultados dispares en distintos estudios a lo largo del tiempo (14;93)

Por ese motivo a la hora de desarrollar el protocolo de actuación hemos considerado los aspectos clínicos más importantes en la práctica diaria habitual que permitan estratificar el riesgo de forma más aproximada desde el triaje inicial hasta el momento de considerar el alta del paciente desde el Servicio de Urgencias. Como en casi cualquier tema complejo quedan algunos elementos de investigación que pueden ser abordados en futuros estudios y que nos permitan perfeccionar el manejo de estos pacientes.

6. CONCLUSIONES

1. El tiempo de diagnóstico y la incidencia de hemorragia intracraneal tardía disminuyen tras la aplicación del protocolo de actuación en el grupo de estudio.
2. Las características demográficas y mecanismos de trauma así como el resto de las variables asociadas con TCE de nuestra serie coinciden con la descrita en los estudios sobre el tema.
3. Tras la aplicación del protocolo de actuación los pacientes con TAO que habían presentado pérdida de consciencia tras el TCE han tenido el menor tiempo de diagnóstico. Encontramos mayor incidencia de hemorragia intracraneal tardía en los pacientes con TAO antes de la aplicación del protocolo que aumenta de forma progresiva con la edad y que además estuvo relacionada con la pérdida de consciencia tras el TCE.
4. El aumento de la edad, la pérdida de consciencia, así como el tratamiento anticoagulante oral estuvieron relacionados con un menor tiempo de diagnóstico. La edad, el INR por encima del rango terapéutico y la presencia de una lesión difusa tipo II de Marshal en la TC inicial aumentan el riesgo de HIT.

7. ANEXOS

Anexo I Resumen del protocolo de actuación

Resumen del protocolo de actuación en
pacientes con trauma craneoencefálico leve y
tratamiento anticoagulante oral o antiagregante
plaquetario

I. Justificación del protocolo

Se basa en la necesidad de una guía que defina de forma homogénea la conducta a seguir con cada tipo de paciente, en cuanto a diagnóstico, tratamiento y conducta a seguir en cada caso, de acuerdo a las condiciones y medios propios del servicio.

II. Puntos claves

- Normalización de los tiempos de espera en la atención de estos pacientes.
- Acortar el período de tiempo entre la llegada del paciente y la realización del primer estudio tomográfico.
- Estandarizar criterios de tratamiento de acuerdo al tipo de TCE y tratamiento anticoagulante oral ó tratamiento antiagregante plaquetario.
- Definir las indicaciones para la realización de TC craneal de control
- Adecuación de criterios a la hora de decidir la conducta definitiva en cada grupo de pacientes.

III. Objetivo

Establecer una guía de actuación para el diagnóstico y conducta a seguir en pacientes con traumatismo craneoencefálico leve y tratamiento anticoagulante oral ó tratamiento antiagregante plaquetario en el servicio de urgencias.

IV. Criterios de Inclusión/exclusión:

Se incluyen:

- Todos los pacientes que acuden al servicio de urgencias generales con TCE y tratamiento anticoagulante oral ó tratamiento antiagregante plaquetario.
- Pacientes mayores de 14 años.

Se excluyen:

- Pacientes con TCE que no estén recibiendo tratamiento antiagregante o anticoagulante.
- Pacientes con traumatismo craneoencefálico moderado o grave en el momento de la llegada al servicio de urgencias.

V. Guía asistencial propuesta

A) **Triage:** Se realizará siguiendo el sistema de clasificación establecido en el servicio de urgencias:

1. Resucitación: 0 minutos de espera (REA)
2. Emergencia: hasta 10 minutos de espera (REA)
3. Urgente: e/30 y 60 minutos de espera (BOX observación)
4. Menos urgente: e/60 y 120 minutos de espera (Consultas)
5. No urgente: e/120 y 240 minutos de espera (Consultas)

Durante la entrevista inicial el clasificador deberá verificar si existen causas médicas como origen del TCE. En caso de detectarse cuadros de síncope o presíncope se deberá prestar atención a sus causas e incluir este dato en el motivo de consulta.

Los pacientes que sufren **TCE grave** asociado a anticoagulación siempre se encontrarán en el **grupo 1 ó 2**. En estos casos se activará la REA con alarma sonora desde el propio filtro. Desde la REA se procede al aviso a las especialidades implicadas y se realizan las determinaciones analíticas urgentes y la coordinación de los estudios radiológicos necesarios.

Los pacientes con **TCE moderado** podrán encontrarse en el **grupo 2 ó 3** de acuerdo a la ECG y las constantes vitales. En caso necesario (grupo 2) se activará la REA con alarma sonora desde el propio filtro.

Los pacientes con **TCE leve** se encontraran en el **grupo 3 ó 4** de acuerdo a la ECG y las constantes vitales.

B) TC craneal inicial precoz.

Constituye un aspecto esencial en el diagnóstico y tratamiento en este tipo de pacientes. En los pacientes de los grupos 1 ó 2 se realizará de forma inmediata junto con las medidas iniciales de estabilización tal como se hace en la actualidad.

En los pacientes de los grupos 3 ó 4 se realizará el estudio antes de dos horas desde su llegada a urgencias.

La demora en la realización del TC inicial por más de dos horas comporta un peor pronóstico neurológico en caso de requerirse tratamiento quirúrgico posterior.

Proponemos que la clasificación tomográfica de Marshal (tabla 1) sea la establecida para agrupar las lesiones identificadas en estos pacientes. Esta clasificación permite establecer un valor pronóstico de progresión del sangrado de acuerdo a cada grupo (Tabla 2).

Tabla 1: Clasificación TC de Marshal

Lesión difusa tipo I	No se ven lesiones en TC.
Lesión difusa tipo II (LAD)	Cisternas presentes, con desviación de línea media menor a 5 mm y/o: lesiones de densidad alta o mixta pero no mayores a 25 cc (puede incluir fragmentos óseos o cuerpos extraños)
Lesión difusa tipo III (swelling)	Cisternas comprimidas o ausentes, con desviación de línea media menor a 5 mm, y sin lesiones de densidad alta o mixta mayores a 25 cc.
Lesión difusa tipo IV	Desviación de línea media mayor a 5 mm, y ausencia de lesiones de densidad alta o mixta mayores a 25 cc.
V (lesión masa evacuable)	Cualquier lesión evacuada quirúrgicamente.
VI (lesión masa no evacuable)	Lesión de densidad alta o mixta mayor a 25 cc, no evacuada quirúrgicamente

Tabla 2: Pronóstico de acuerdo al tipo de lesión identificada

Tipo de Lesión en TC Craneal	BUENA EVOLUCIÓN (sin secuelas, o secuelas moderadas)	MALA EVOLUCIÓN (muerto, coma, discapacidad severa)
Lesión difusa tipo I	62%	38%
Lesión difusa tipo II (LAD)	35%	65%
Lesión difusa tipo III (swelling)	16%	84%
Lesión difusa tipo IV	6%	94%
V (lesión masa evacuable)	23%	77%
VI (lesión masa no evacuable)	11%	89%

Si durante el período de observación se presenta deterioro del nivel de conciencia, alteraciones neurológicas o no se produce mejoría clínica respecto al estado inicial, se considera indicada la realización de un TC craneal control urgente.

En los pacientes con al menos 6 horas de observación se podrá dar el alta sin TC control cuando se cumplan las siguientes condiciones:

- INR en rango terapéutico (ver la sección D en caso de pacientes en tratamiento con los nuevos anticoagulantes).
- TC craneal inicial precoz normal
- Sin alteraciones del nivel de conciencia o focalidad neurológica.

C) Conducta inicial.

Todos los pacientes con TCE grave atendidos en la REA serán valorados por neurocirugía y quedará establecida la conducta definitiva.

Los pacientes con TCE leve ó moderado deberán completar un período de observación no inferior a seis horas, contadas a partir de la hora aproximada del TCE, en los pacientes con tratamiento antiagregante, y de 24 horas contadas a partir de la hora aproximada del TCE en los pacientes con tratamiento anticoagulante. Esta observación se podrá realizar en un box de observación con control de constantes vitales y evaluación neurológica.

En los casos de los pacientes en los que se haya detectado una causa médica como origen del TCE deberán realizarse las exploraciones y estudios necesarios para establecer su origen y se pedirán las interconsultas necesarias para confirmar su diagnóstico y tratamiento al tiempo que se cumplen las medidas indicadas durante la observación del TCE. (Anexo II)

D) Actuación sobre la anticoagulación ó antiagregación.

En todo los pacientes con TCE y TC craneal precoz inicial anormal ó INR supratrapéutico, se deberá iniciar la reversión de la anticoagulación de acuerdo al protocolo propuesto.

En ningún caso será necesario demorar el tratamiento quirúrgico en pacientes anticoagulados en espera de repetir pruebas de coagulación una vez administrado el complejo protrombínico debido a que este producto logra revertir la coagulación de 10 a 15 minutos posteriores a su administración.

1. Acenocumarol o warfarina:

- a) INR supratrapéutico y TC normal: se revertirá la anticoagulación hasta niveles terapéuticos de anticoagulación en aquellas patologías de alto riesgo trombótico (Anexo III) con vitamina K.
- b) INR terapéutico con TC normal: Se suspenderá anticoagulación o antiagregación.
- c) TC craneal patológico: Se revertirá la anticoagulación con complejo protrombínico (OPTAPLEX), ajustando la dosis según los valores de INR:
 - INR < 2: dosis de 15 U/Kg
 - INR entre 2 y 5: dosis de 25 U/Kg
 - INR > 5: dosis de 35 U/Kg

Se asociará 5-10 mg de vitamina K.

En aquellas patologías de bajo riesgo trombótico se revertirá anticoagulación hasta niveles normales.

Luego de administrar el complejo protrombínico, se realizará nueva determinación de INR, si éste se encuentra corregido, se repetirá a las 4-6 horas de la administración de complejo protrombínico.

Si el INR no se ha corregido luego de la administración del complejo protrombínico, deberán identificarse posibles factores que impiden la corrección del mismo:

- Presencia de CID.
- Déficit congénito de factores de la coagulación.
- Hepatopatía.
- Anticoagulante lúpico.
- Administración de dosis inadecuada de complejo protrombínico.

2. Nuevos anticoagulantes orales:

Las pruebas de hemostasia convencionales no brindan una información adecuada de la actividad de estos medicamentos. Hasta el momento no existe un antídoto específico para la reversión de la anticoagulación en este grupo de medicamentos. A modo de

Las recomendaciones se basan en la situación clínica y la gravedad de la hemorragia:

- Hemorragia leve: Retrasar la dosis o suspender su administración temporalmente hasta reevaluación clínica.
- Hemorragia moderada: Suspender el tratamiento. En algunos casos con ingestión del medicamento inferior a dos horas previas a su llegada al Servicio de Urgencias puede realizarse lavado gástrico con carbón activado.
- Hemorragia grave: Suspender el medicamento. Valorar la administración de concentrado de complejo protrombínico activado (CCPa) 50 UI/Kg. Valorar administración de factor VII activado recombinante (rFVIIa)

3. Heparinas bajo peso molecular (HBPM):

La dosis de protamina que se debe administrar es de 1 mg por Unidad (la dosis se puede modificar según el tiempo de la última administración: el 33% de la última dosis de HBPM si han transcurrido menos de 3 horas desde la administración de la misma o el 25% si han transcurrido 6 horas). El sulfato de protamina neutraliza el efecto anti-IIa aunque sólo de forma parcial el efecto anti-Xa.

Es posible repetir una dosis del 33% si persiste hemorragia a las 3 horas de la administración de la protamina.

4. Heparina sódica:

Se utiliza el sulfato de protamina, considerando que 1 mg revierte el efecto de 100 UI de heparina sódica.

5. Antiagregados con TC craneal patológico:

- Administrar 1 pool de plaquetas si el paciente se encuentra antiagregado con AAS (Independientemente de la cifra de plaquetas del paciente).

- Antiagregados con clopidogrel o que se encuentren tratados con doble antiagregación se administrarán 2 pool de plaquetas.
 - Se deberá repetir 1 pool cada 12 horas durante las primeras 24 horas en aquellos pacientes en los que se demuestre cualquier aumento de la hemorragia entre el primer y el segundo TC o en los que se prevé intervención quirúrgica.
6. Antiagregados con TC craneal normal:
- Se debe realizar observación no inferior a seis horas

VI. Evaluación del protocolo

Se propone la revisión semestral del protocolo. Los datos necesarios para realizar esta revisión se encuentran disponibles de forma electrónica en la estación clínica del hospital. Esta revisión será efectuada por los propios integrantes del grupo de trabajo y tendrá como fin evaluar los siguientes indicadores:

- Impacto del protocolo en el triaje.
- Tiempo de realización del primer TC desde la llegada del paciente.
- Impacto real en la estancia en la urgencia hasta la conducta definitiva.
- Factibilidad de la conducta propuesta.
- Mortalidad.
- Reingreso de pacientes con hemorragia intracraneal tardía.

VII. Revisión del protocolo

Se procederá a actualizar el protocolo al año de su aplicación con el fin de adecuar las conductas a las nuevas evidencias proporcionadas por estudios sobre el tema. Esta actualización estará a cargo de los integrantes del equipo de trabajo.

VIII. Recursos

Los recursos necesarios para la aplicación del protocolo, tanto humanos como materiales, son los que ya se encuentran disponibles en el servicio de urgencias. No creemos que sea preciso ningún otro material especial para llevar a la práctica esta guía.

IX. Difusión del protocolo

Antes de la puesta en marcha del protocolo se programarán sesiones periódicas en los servicios implicados para explicar su contenido, aclarar las posibles dudas y perfeccionar elementos que puedan ser corregidos.

ANEXO II FORMULARIO DE DATO PRIMARIO

HOJA DE DATOS

No. ORDEN _____

FECHA DEL EPISODIO:

I. RELATIVO AL PACIENTE:

ANTICOAGULADO

ANTIAGREGADO

Edad

Sexo

Antecedentes Médicos

a)HTA

b)DM

c)DL

d)FA

e)CI

f)ACVA

g)EPOC

h)otro

II. RELATIVO A MOTIVO DE ANTICOAGULACIÓN/ANTIAGREG.

a)Diagnóstico

b)Tratamiento

c)Dosis

III. RELATIVO AL EPISODIO ACTUAL

a) Causa del TCE

b) Lesiones asociadas

c) Perdida de conciencia

No

Si (duración)

- Caída de su altura

- Maxilofaciales

e) GCS

- Caída pequeña altura

- Extremidades

f) Hora llegada urg.

- Precipitación

- Tórax/ Abdomen

g) Hora salida urg.

- Accidente tráfico

- Herida epicraneal

h)Día semana

- Contusión

- Sin lesiones

IV. RELATIVO A LA ATENCIÓN EN URGENCIAS

1) TC Inicial

a)Tensión arterial

2) TC Control

3) Concl. TC control

- Lesión I

b)Sat de Oxígeno

- Lesión I

- Mejoría

- Lesión II

c)Hora Tc inicial

- Lesión II

- Estable

- Lesión III

d) Tiempo hasta TC inicial

- Lesión III

- Progresión

- Lesión IV

- Lesión IV

- Lesión V
- Lesión VI

- Lesión V
- Lesión VI

V. DATOS DE LABORATORIO

Hb	INR	GOT	Creatinina
Hto	AP	GPT	
Pla	TtPa	GGT	
		Bilirrubina	

VI. TRATAMIENTO

a) Suspendir medicamento			Uds	Dosis
		d) PFC		
b) Susp. Medic + Vit K				
c) Otra conducta		e) CCP		
		f) Factor VIIa		
		g) Plaquetas		

VII. CONDUCTA

a) INICIAL

Observación en urgencias (Duración)

b) DEFINITIVA

- Alta tras observación
- Ingreso motivado por TCE
- Ingreso por comorbilidad

c) AL ALTA:

- Vivo
- Exitus

VIII EVOLUCIÓN TRAS EL ALTA

a) No Reingreso

b) Reingreso por causa TCE

c) Episodio de hemorragia

b.1) Tiempo transcurrido

8. BIBLIOGRAFÍA

- (1) Brell M, Ibanez J. [Minor head injury management in Spain: a multicenter national survey]. *Neurocirugia (Astur)* 2001;12(2):105-124.
- (2) Tagliaferri F, Compagnone C, Korsic M, Servadei F, Kraus J. A systematic review of brain injury epidemiology in Europe. *Acta Neurochir (Wien)* 2006;148(3):255-268.
- (3) Karni A, Holtzman R, Bass T, Zorman G, Carter L, Rodriguez L et al. Traumatic head injury in the anticoagulated elderly patient: a lethal combination. *Am Surg* 2001;67(11):1098-1100.
- (4) Ivascu FA, Howells GA, Junn FS, Bair HA, Bendick PJ, Janczyk RJ. Predictors of mortality in trauma patients with intracranial hemorrhage on preinjury aspirin or clopidogrel. *J Trauma* 2008;65(4):785-788.
- (5) Fortuna GR, Mueller EW, James LE, Shutter LA, Butler KL. The impact of preinjury antiplatelet and anticoagulant pharmacotherapy on outcomes in elderly patients with hemorrhagic brain injury. *Surgery* 2008;144(4):598-603.
- (6) Servadei F, Teasdale G, Merry G. Defining acute mild head injury in adults: a proposal based on prognostic factors, diagnosis, and management. *J Neurotrauma* 2001;18(7):657-664.
- (7) Dams-O'Connor K, Cuthbert JP, Whyte J, Corrigan JD, Faul M, Harrison-Felix C. Traumatic brain injury among older adults at level I and II trauma centers. *J Neurotrauma* 2013;30(24):2001-2013.
- (8) Vazquez-Barquero A, Vazquez-Barquero JL, Austin O, Pascual J, Gaité L, Herrera S. The epidemiology of head injury in Cantabria. *Eur J Epidemiol* 1992;8(6):832-837.
- (9) Ingebrigtsen T, Mortensen K, Romner B. The epidemiology of hospital-referred head injury in northern Norway. *Neuroepidemiology* 1998;17(3):139-146.
- (10) Andersson EH, Bjorklund R, Emanuelson I, Stalhammar D. Epidemiology of traumatic brain injury: a population based study in western Sweden. *Acta Neurol Scand* 2003;107(4):256-259.
- (11) Santos ME, De SL, Castro-Caldas A. [Epidemiology of craniocerebral trauma in Portugal]. *Acta Med Port* 2003;16(2):71-76.
- (12) Baldo V, Marcolongo A, Floreani A, Majori S, Cristoforetti M, Dal ZA et al. Epidemiological aspect of traumatic brain injury in Northeast Italy. *Eur J Epidemiol* 2003;18(11):1059-1063.
- (13) García Delgado M, Navarrete Navarro P, Navarrete Sánchez I, Muñoz Sánchez A, Rincón Ferrari MD, Jiménez Moragas JM et al. Análisis clínico-

epidemiológico y de práctica médica del traumatismo grave en Andalucía. Estudio piloto. *Med Intensiva* 2001;25:327-332.

- (14) Papa L, Matthew E., Carolina F. Mild Traumatic Brain Injury among the Geriatric Population. *Current translational geriatrics and experimental gerontology reports* 1[3], 135-142. 2012.
- (15) Bullock MR, Chesnut R, Ghajar J, Gordon D, Hartl R, Newell DW et al. Surgical management of acute subdural hematomas. *Neurosurgery* 2006;58(3 Suppl):S16-S24.
- (16) Bullock MR, Chesnut R, Ghajar J, Gordon D, Hartl R, Newell DW et al. Surgical management of acute epidural hematomas. *Neurosurgery* 2006;58(3 Suppl):S7-15.
- (17) Barcena-Orbe A, Rodriguez-Arias CA, Rivero-Martin B, Canizal-Garcia JM, Mestre-Moreiro C, Calvo-Perez JC et al. [Overview of head injury]. *Neurocirugia (Astur)* 2006;17(6):495-518.
- (18) Sahuquillo J. Protocolos de actuación clínica en el traumatismo craneoencefálico (TCE) leve: Comentario a la publicación de las guías de la Sociedad Italiana de Neurocirugía. *Neurocirugía* 2006;17:5-8.
- (19) Key NS, Negrier C. Coagulation factor concentrates: past, present, and future. *Lancet* 2007;370(9585):439-448.
- (20) Husted S, De CR, Andreotti F, Arnesen H, Bachmann F, Huber K et al. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs): No longer new or novel. *Thromb Haemost* 2014;111(5):781-782.
- (21) Aiyagari V, Testai FD. Correction of coagulopathy in warfarin associated cerebral hemorrhage. *Curr Opin Crit Care* 2009;15(2):87-92.
- (22) Navarro JL, Fontecuberta J, Reverter JC, Gold-Freixase J. Tratamiento Anticoagulante oral. Estudio coste/beneficio. *Rev Adm Sanit* 6[3], 525-542. 2008.
- (23) Cohen DB, Rinker C, Wilberger JE. Traumatic brain injury in anticoagulated patients. *J Trauma* 2006;60(3):553-557.
- (24) Makris M, Van Veen JJ, Maclean R. Warfarin anticoagulation reversal: management of the asymptomatic and bleeding patient. *J Thromb Thrombolysis* 2010;29(2):171-181.
- (25) Williams TM, Sadjadi J, Harken AH, Victorino GP. The necessity to assess anticoagulation status in elderly injured patients. *J Trauma* 2008;65(4):772-776.
- (26) Parmar KA, Rao S, Abu-Zidan FM. Head injuries in warfarinised patients. *Singapore Med J* 2006;47(8):676-678.

- (27) Goldstein LB, Adams R, Alberts MJ, Appel LJ, Brass LM, Bushnell CD et al. Primary prevention of ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council: cosponsored by the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease Interdisciplinary Working Group; Cardiovascular Nursing Council; Clinical Cardiology Council; Nutrition, Physical Activity, and Metabolism Council; and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. *Circulation* 2006;113(24):e873-e923.
- (28) Savelieva I, Camm J. Update on atrial fibrillation: part I. *Clin Cardiol* 2008;31(2):55-62.
- (29) Noya MS, López-Fernández MF, Batlle J. Gestión del tratamiento anticoagulante oral. Situación en nuestro país. Resultados de la encuesta nacional de tratamiento anticoagulante oral. *Haematologica (ed esp)* 2001;1:255-261.
- (30) Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007;146(12):857-867.
- (31) Gage BF, van WC, Pearce L, Hart RG, Koudstaal PJ, Boode BS et al. Selecting patients with atrial fibrillation for anticoagulation: stroke risk stratification in patients taking aspirin. *Circulation* 2004;110(16):2287-2292.
- (32) Connolly S, Pogue J, Hart R, Pfeffer M, Hohnloser S, Chrolavicius S et al. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet* 2006;367(9526):1903-1912.
- (33) Walenga JM, Hoppensteadt DA. Monitoring the new antithrombotic drugs. *Semin Thromb Hemost* 2004;30(6):683-695.
- (34) Hirsh J, Guyatt G, Albers GW, Harrington R, Schunemann HJ. Executive summary: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133(6 Suppl):71S-109S.
- (35) Major J, Reed MJ. A retrospective review of patients with head injury with coexistent anticoagulant and antiplatelet use admitted from a UK emergency department. *Emerg Med J* 2009;26(12):871-876.
- (36) Franko J, Kish KJ, O'Connell BG, Subramanian S, Yuschak JV. Advanced age and preinjury warfarin anticoagulation increase the risk of mortality after head trauma. *J Trauma* 2006;61(1):107-110.
- (37) Zubkov AY, Mandrekar JN, Claassen DO, Manno EM, Wijdicks EF, Rabinstein AA. Predictors of outcome in warfarin-related intracerebral hemorrhage. *Arch Neurol* 2008;65(10):1320-1325.

- (38) Bruns J, Jr., Hauser WA. The epidemiology of traumatic brain injury: a review. *Epilepsia* 2003;44 Suppl 10:2-10.
- (39) Dzik WH. Predicting hemorrhage using preoperative coagulation screening assays. *Curr Hematol Rep* 2004;3(5):324-330.
- (40) Gittleman AM, Ortiz AO, Keating DP, Katz DS. Indications for CT in patients receiving anticoagulation after head trauma. *AJNR Am J Neuroradiol* 2005;26(3):603-606.
- (41) Schirmer SH, Baumhakel M, Neuberger HR, Hohnloser SH, van Gelder IC, Lip GY et al. Novel anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation: current clinical evidence and future developments. *J Am Coll Cardiol* 2010;56(25):2067-2076.
- (42) Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361(12):1139-1151.
- (43) Di NM, Middeldorp S, Buller HR. Direct thrombin inhibitors. *N Engl J Med* 2005;353(10):1028-1040.
- (44) Laux V, Perzborn E, Heitmeier S, von DG, Dittrich-Wengenroth E, Buchmuller A et al. Direct inhibitors of coagulation proteins - the end of the heparin and low-molecular-weight heparin era for anticoagulant therapy? *Thromb Haemost* 2009;102(5):892-899.
- (45) Scaglione F. New oral anticoagulants: comparative pharmacology with vitamin K antagonists. *Clin Pharmacokinet* 2013;52(2):69-82.
- (46) Presta L, Sims P, Meng YG, Moran P, Bullens S, Bunting S et al. Generation of a humanized, high affinity anti-tissue factor antibody for use as a novel antithrombotic therapeutic. *Thromb Haemost* 2001;85(3):379-389.
- (47) Giugliano RP, Wiviott SD, Stone PH, Simon DI, Schweiger MJ, Bouchard A et al. Recombinant nematode anticoagulant protein c2 in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: the ANTHEM-TIMI-32 trial. *J Am Coll Cardiol* 2007;49(25):2398-2407.
- (48) Lee A, Agnelli G, Buller H, Ginsberg J, Heit J, Rote W et al. Dose-response study of recombinant factor VIIa/tissue factor inhibitor recombinant nematode anticoagulant protein c2 in prevention of postoperative venous thromboembolism in patients undergoing total knee replacement. *Circulation* 2001;104(1):74-78.
- (49) Verhamme P, Tangelder M, Verhaeghe R, Ageno W, Glazer S, Prins M et al. Single intravenous administration of TB-402 for the prophylaxis of venous thromboembolism after total knee replacement: a dose-escalating, randomized, controlled trial. *J Thromb Haemost* 2011;9(4):664-671.

- (50) Carnemolla R, Patel KR, Zaitsev S, Cines DB, Esmon CT, Muzykantov VR. Quantitative analysis of thrombomodulin-mediated conversion of protein C to APC: translation from in vitro to in vivo. *J Immunol Methods* 2012;384(1-2):21-24.
- (51) Moll S, Lindley C, Pescatore S, Morrison D, Tsuruta K, Mohri M et al. Phase I study of a novel recombinant human soluble thrombomodulin, ART-123. *J Thromb Haemost* 2004;2(10):1745-1751.
- (52) Kearon C, Comp P, Douketis J, Royds R, Yamada K, Gent M. Dose-response study of recombinant human soluble thrombomodulin (ART-123) in the prevention of venous thromboembolism after total hip replacement. *J Thromb Haemost* 2005;3(5):962-968.
- (53) Chan MY, Cohen MG, Dyke CK, Myles SK, Aberle LG, Lin M et al. Phase 1b randomized study of antidote-controlled modulation of factor IXa activity in patients with stable coronary artery disease. *Circulation* 2008;117(22):2865-2874.
- (54) Chan MY, Cohen MG, Dyke CK, Myles SK, Aberle LG, Lin M et al. Phase 1b randomized study of antidote-controlled modulation of factor IXa activity in patients with stable coronary artery disease. *Circulation* 2008;117(22):2865-2874.
- (55) Zhang H, Lowenberg EC, Crosby JR, MacLeod AR, Zhao C, Gao D et al. Inhibition of the intrinsic coagulation pathway factor XI by antisense oligonucleotides: a novel antithrombotic strategy with lowered bleeding risk. *Blood* 2010;116(22):4684-4692.
- (56) Hagedorn I, Schmidbauer S, Pleines I, Kleinschnitz C, Kronthaler U, Stoll G et al. Factor XIIa inhibitor recombinant human albumin Infestin-4 abolishes occlusive arterial thrombus formation without affecting bleeding. *Circulation* 2010;121(13):1510-1517.
- (57) Ott MM, Eriksson E, Vanderkolk W, Christianson D, Davis A, Scholten D. Antiplatelet and anticoagulation therapies do not increase mortality in the absence of traumatic brain injury. *J Trauma* 2010;68(3):560-563.
- (58) Mushkudiani NA, Hukkelhoven CW, Hernandez AV, Murray GD, Choi SC, Maas AI et al. A systematic review finds methodological improvements necessary for prognostic models in determining traumatic brain injury outcomes. *J Clin Epidemiol* 2008;61(4):331-343.
- (59) Butcher I, Maas AI, Lu J, Marmarou A, Murray GD, Mushkudiani NA et al. Prognostic value of admission blood pressure in traumatic brain injury: results from the IMPACT study. *J Neurotrauma* 2007;24(2):294-302.
- (60) Goldstein JN, Greenberg SM. Should anticoagulation be resumed after intracerebral hemorrhage? *Cleve Clin J Med* 2010;77(11):791-799.

- (61) de Boussard CN, Bellocco R, af Geijerstam JL, Borg J, Adami J. Delayed intracranial complications after concussion. *J Trauma* 2006;61(3):577-581.
- (62) Kaen A, Jimenez-Roldan L, Arrese I, Delgado MA, Lopez PG, Alday R et al. The value of sequential computed tomography scanning in anticoagulated patients suffering from minor head injury. *J Trauma* 2010;68(4):895-898.
- (63) Ivascu FA, Howells GA, Junn FS, Bair HA, Bendick PJ, Janczyk RJ. Rapid warfarin reversal in anticoagulated patients with traumatic intracranial hemorrhage reduces hemorrhage progression and mortality. *J Trauma* 2005;59(5):1131-1137.
- (64) Dunning J, Batchelor J, Stratford-Smith P, Teece S, Browne J, Sharpin C et al. A meta-analysis of variables that predict significant intracranial injury in minor head trauma. *Arch Dis Child* 2004;89(7):653-659.
- (65) Craig BC. Clinical predictions rules in trauma imaging: Who, How, and Why? *Radiology* 2005;(235):371-374.
- (66) Brown CV, Weng J, Oh D, Salim A, Kasotakis G, Demetriades D et al. Does routine serial computed tomography of the head influence management of traumatic brain injury? A prospective evaluation. *J Trauma* 2004;57(5):939-943.
- (67) Brown CV, Zada G, Salim A, Inaba K, Kasotakis G, Hadjizacharia P et al. Indications for routine repeat head computed tomography (CT) stratified by severity of traumatic brain injury. *J Trauma* 2007;62(6):1339-1344.
- (68) Kaups KL, Davis JW, Parks SN. Routinely repeated computed tomography after blunt head trauma: does it benefit patients? *J Trauma* 2004;56(3):475-480.
- (69) Park HK, Joo WI, Chough CK, Cho CB, Lee KJ, Rha HK. The clinical efficacy of repeat brain computed tomography in patients with traumatic intracranial haemorrhage within 24 hours after blunt head injury. *Br J Neurosurg* 2009;23(6):617-621.
- (70) Kakarieka A, Braakman R, Schakel EH. [Classification of head injuries based on computerized tomography: prognostic value]. *Neurologia* 1995;10(4):159-161.
- (71) Servadei F, Murray GD, Teasdale GM, Dearden M, Iannotti F, Lapierre F et al. Traumatic subarachnoid hemorrhage: demographic and clinical study of 750 patients from the European brain injury consortium survey of head injuries. *Neurosurgery* 2002;50(2):261-267.
- (72) Mayer SA, Brun NC, Begtrup K, Broderick J, Davis S, Diringer MN et al. Efficacy and safety of recombinant activated factor VII for acute intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med* 2008;358(20):2127-2137.
- (73) Grobler C, Callum J, McCluskey SA. Reversal of vitamin K antagonists prior to urgent surgery. *Can J Anaesth* 2010;57(5):458-467.

- (74) Ivascu FA, Janczyk RJ, Junn FS, Bair HA, Bendick PJ, Howells GA. Treatment of trauma patients with intracranial hemorrhage on preinjury warfarin. *J Trauma* 2006;61(2):318-321.
- (75) Mayer SA, Davis SM, Skolnick BE, Brun NC, Begtrup K, Broderick JP et al. Can a subset of intracerebral hemorrhage patients benefit from hemostatic therapy with recombinant activated factor VII? *Stroke* 2009;40(3):833-840.
- (76) Kaatz S, Kouides PA, Garcia DA, Spyropoulos AC, Crowther M, Douketis JD et al. Guidance on the emergent reversal of oral thrombin and factor Xa inhibitors. *Am J Hematol* 2012;87 Suppl 1:S141-S145.
- (77) Siegal DM, Garcia DA, Crowther MA. How I treat target-specific oral anticoagulant-associated bleeding. *Blood* 2014;123(8):1152-1158.
- (78) Lu G, DeGuzman FR, Hollenbach SJ, Karbarz MJ, Abe K, Lee G et al. A specific antidote for reversal of anticoagulation by direct and indirect inhibitors of coagulation factor Xa. *Nat Med* 2013;19(4):446-451.
- (79) Schiele F, van RJ, Canada K, Newsome C, Sepulveda E, Park J et al. A specific antidote for dabigatran: functional and structural characterization. *Blood* 2013;121(18):3554-3562.
- (80) Hankey GJ. Intracranial hemorrhage and novel anticoagulants for atrial fibrillation: what have we learned? *Curr Cardiol Rep* 2014;16(5):480.
- (81) Miret C, Martinez-Larrea A. [The professional in emergency care: aggressiveness and burnout]. *An Sist Sanit Navar* 2010;33 Suppl 1:193-201.
- (82) Choi SC, Muizelaar JP, Barnes TY, Marmarou A, Brooks DM, Young HF. Prediction tree for severely head-injured patients. *J Neurosurg* 1991;75(2):251-255.
- (83) Vollmer DG, Dacey RG, Jr. The management of mild and moderate head injuries. *Neurosurg Clin N Am* 1991;2(2):437-455.
- (84) Jiang JY, Gao GY, Li WP, Yu MK, Zhu C. Early indicators of prognosis in 846 cases of severe traumatic brain injury. *J Neurotrauma* 2002;19(7):869-874.
- (85) Murray LS, Teasdale GM, Murray GD, Jennett B, Miller JD, Pickard JD et al. Does prediction of outcome alter patient management? *Lancet* 1993;341(8859):1487-1491.
- (86) Marruecos-Sant L, Perez-Marquez M, Betbese AJ, Rialp G, Molet J, Net A. [Cranioencephalic trauma in adults: clinical and radiologic features]. *Med Clin (Barc)* 1996;107(11):405-409.
- (87) Murray GD, Teasdale GM, Braakman R, Cohadon F, Dearden M, Iannotti F et al. The European Brain Injury Consortium survey of head injuries. *Acta Neurochir (Wien)* 1999;141(3):223-236.

- (88) Bulger EM, Nathens AB, Rivara FP, Moore M, MacKenzie EJ, Jurkovich GJ. Management of severe head injury: institutional variations in care and effect on outcome. *Crit Care Med* 2002;30(8):1870-1876.
- (89) Andrews PJ, Sleeman DH, Statham PF, McQuatt A, Corruble V, Jones PA et al. Predicting recovery in patients suffering from traumatic brain injury by using admission variables and physiological data: a comparison between decision tree analysis and logistic regression. *J Neurosurg* 2002;97(2):326-336.
- (90) Schreiber MA, Aoki N, Scott BG, Beck JR. Determinants of mortality in patients with severe blunt head injury. *Arch Surg* 2002;137(3):285-290.
- (91) De Silva MJ, Roberts I, Perel P, Edwards P, Kenward MG, Fernandes J et al. Patient outcome after traumatic brain injury in high-, middle- and low-income countries: analysis of data on 8927 patients in 46 countries. *Int J Epidemiol* 2009;38(2):452-458.
- (92) Yam AT, Lang EW, Lagopoulos J, et al. Cerebral autoregulation and ageing. *J Clin Neurosci* 12, 643-646. 2005.
- (93) Pearson WS, Sugerman DE, McGuire LC, Coronado VG. Emergency Department Visits for Traumatic Brain Injury in Older Adults in the United States: 2006-08. *West J Emerg Med*. 13, 289-293. 2012.
- (94) Groswasser Z, Cohen M, Keren O. Female TBI patients recover better than males. *Brain Inj* 12, 805-808. 1998.
- (95) Suzuki T, Bramlett HM, Dietrich WD. The importance of gender on the beneficial effects of posttraumatic hypothermia. *Exp Neurol* 184, 1017-1026. 2003.
- (96) Roof RL, Hall ED. Gender differences in acute CNS trauma and stroke. Neuroprotective effects of estrogen and progesterone. *J Neurotrauma* 17, 367-388. 2000.
- (97) Coimbra R, Hoyt DB, Potenza BM, et al. Does sexual dimorphism influence outcome of traumatic brain injury patients? The answer is no! *J Trauma* 54, 689-700. 2003.
- (98) Davis DP, Douglas DJ, Smith W, et al. Traumatic brain injury outcomes in preand post-menopausal females versus age-matched males. *J Neurotrauma* 23, 140-148. 2006.
- (99) Denning G, Jennissen C, Harland K, Ellis D, Buresh C. All-terrain vehicles (ATVs) on the road: a serious traffic safety and public health concern. *Traffic Inj Prev* 2013;14(1):78-85.
- (100) Tagliaferri F, Compagnone C, Yoganandan N, Gennarelli TA. Traumatic brain injury after frontal crashes: relationship with body mass index. *J Trauma* 2009;66(3):727-729.

- (101) Hilaire J.Thompson, Wayne C.McCormick, Sarah H.Kagan. Traumatic Brain Injury in Older Adults: Epidemiology, Outcomes, and Future Implications. *J Am Geriatr Soc* 54[10], 1590-1595. 2006.
- (102) Combes P, Fauvage B, Colonna M, Passagia JG, Chirossel JP, Jacquot C. Severe head injuries: an outcome prediction and survival analysis. *Intensive Care Med* 1996;22(12):1391-1395.
- (103) Mushkudiani NA, Engel DC, Steyerberg EW, Butcher I, Lu J, Marmarou A et al. Prognostic value of demographic characteristics in traumatic brain injury: results from the IMPACT study. *J Neurotrauma* 2007;24(2):259-269.
- (104) Murray GD, Teasdale GM, Braakman R, Cohadon F, Dearden M, Iannotti F et al. The European Brain Injury Consortium survey of head injuries. *Acta Neurochir (Wien)* 1999;141(3):223-236.
- (105) Maas AI, Dearden M, Teasdale GM, Braakman R, Cohadon F, Iannotti F et al. EBIC-guidelines for management of severe head injury in adults. European Brain Injury Consortium. *Acta Neurochir (Wien)* 1997;139(4):286-294.
- (106) Steyerberg EW, Mushkudiani N, Perel P, Butcher I, Lu J, McHugh GS et al. Predicting outcome after traumatic brain injury: development and international validation of prognostic scores based on admission characteristics. *PLoS Med* 2008;5(8):e165.
- (107) Butcher I, McHugh GS, Lu J, Steyerberg EW, Hernandez AV, Mushkudiani N et al. Prognostic value of cause of injury in traumatic brain injury: results from the IMPACT study. *J Neurotrauma* 2007;24(2):281-286.
- (108) Chesnut RM, Marshall SB, Piek J, Blunt BA, Klauber MR, Marshall LF. Early and late systemic hypotension as a frequent and fundamental source of cerebral ischemia following severe brain injury in the Traumatic Coma Data Bank. *Acta Neurochir Suppl (Wien)* 1993;59:121-125.
- (109) Murray LS, Teasdale GM, Murray GD, Miller DJ, Pickard JD, Shaw MD. Head injuries in four British neurosurgical centres. *Br J Neurosurg* 1999;13(6):564-569.
- (110) Hukkelhoven CW, Steyerberg EW, Habbema JD, Farace E, Marmarou A, Murray GD et al. Predicting outcome after traumatic brain injury: development and validation of a prognostic score based on admission characteristics. *J Neurotrauma* 2005;22(10):1025-1039.

ABREVIATURAS UTILIZADAS

CCP: Concentrado de complejo protrombínico

CI: Cardiopatía isquémica

DL: Dislipemia

DM: Diabetes Mellitus

EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

FA: Fibrilación auricular

FRCV: Factores de riesgo cardiovascular

GCS: Escala de coma de Glasgow (Por sus siglas en inglés)

HBPM: Heparinas de bajo peso molecular

HC: Historia clínica

HIC: Hemorragia intracraneal

HICT: Hemorragia intracraneal tardía

HSAT: Hemorragia subaracnoidea traumática

HTA: Hipertensión arterial

INR: Interval Normalized ratio

NOACs: Nuevos anticoagulantes (Novel Oral Anticoagulants)

TAO: Tratamiento anticoagulante oral

TAGP: Tratamiento antiagregante plaquetario

TC: Tomografía computarizada

TCE: Traumatismo craneoencefálico

TCEL: Traumatismo craneoencefálico leve

TCEM: Traumatismo craneoencefálico moderado

TCEG: Traumatismo craneoencefálico grave